FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

POUR LE

779

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Guy HERREMAN

né le 9 juin 1934 à Paris XIVè

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ENDOCARDITES SUBAIGUES ET RICKETTSIOSES

ETUDE CRITIQUE A PROPOS D'UNE OBSERVATION.

Président : Mr. R. WORMS, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1966 n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Guy HERREMAN

né le 9 juin 1934 à Paris XIVè

Interne des Hôpitaux de Paris

—

Présentée et soutenue publiquement le :

——

ENDOCARDITES SUBAIGUES ET RICKETTSIOSES

ETUDE CRITIQUE A PROPOS D'UNE OBSERVATION.

—

Président : Mr. R. WORMS, Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	BOUYSOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A TOUS LES MIENS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544322_0033

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Robert WORMS
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Lariboisière
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur de nous confier
Ce travail et d'en accepter la Présidence
Qu'il trouve ici l'expression de notre très
profonde reconnaissance et de notre
indéfectible attachement.

A MON MAITRE

Le Professeur Fred SIGUIER

Professeur à la Faculté de Médecinde de Paris

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Qui a su nous faire bénéficier de la haute qualité de son enseignement et nous a très profondément marqué.

En témoignage de notre très respectueuse admiration.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Externat :

Monsieur le Docteur J. GUILLAUME (In memoriam)
Monsieur le Professeur J. SENEQUE
Monsieur le Professeur P. RAMBERT
Monsieur le Professeur A. DOMART
Monsieur le Professeur Th. ALAJOUANINE
Monsieur le Professeur GILBERT DREYFUS
Monsieur le Professeur B. KREIS
Monsieur le Professeur Agrégé J.M. CATINAT
Monsieur le Professeur R. WORMS

En témoignage de ma reconnaissance.

Internat :

Monsieur le Professeur Agrégé J. CATINAT
Monsieur le Professeur G. RICHET
Monsieur le Professeur A. DOMART
Monsieur le Professeur R. WORMS
Monsieur le Professeur GILBERT DREYFUS
Monsieur le Professeur F. SIGUIER
Monsieur le Professeur J. BOUSSER
Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE.

En témoignage de mon fidèle attachement et de ma sincère reconnaissance pour leur enseignement.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur G. BILSKI-PASQUIER

qui a eu la patience de m'initier à l'hématologie clinique

Monsieur le Professeur Agrégé J. LISSAC

qui a bien voulu nous accorder son aide et son amitié.

Monsieur le Professeur Agrégé J. SEBAOUN

qu'il trouve, ici, l'expression de mon estime et de ma fidèlité.

Monsieur le Professeur Agrégé P. GODEAU

en témoignage de respect et d'admiration

Monsieur le Docteur R. LEVY

dont nous envions la calme sagesse et la profonde humanité.

Monsieur le Professeur Agrégé J. HAZARD

Monsieur le Professeur Agrégé H. PIGUET

Madame le Professeur Agrégé G. DELZANT

Monsieur le Professeur Agrégé F. THERVET

Monsieur le Professeur Agrégé R. ZITTOUN

Monsieur le Docteur R. CLAY

Monsieur le Docteur G. OUTSEKHO

qui nous ont si patiemment enseigné la médecine et prouvé que l'amitié n'était pas un vain mot.

A TOUS MES CAMARADES DE L' INTERNAT.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL GIROUD

chef de Service des rickettsioses

à l'Institut Pasteur de Paris

Membre de l'Académie Nationale de Médecine.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL CAPPONI

Ancien Bactériologiste des Hôpitaux d'Outre-Mer

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR IRIS

Dont l'aide m'a été si précieuse pour

la réalisation de ce travail.

E N D O C A R D I T E S S U B A I G U E S

E T R I C K E T T S I O S E S

ETUDE CRITIQUE

A PROPOS D ' UNE OBSERVATION

I N T R O D U C T I O N

L'observation privilégiée d'un malade hospitalisé à l'hôpital Lariboisière, dans le Service de notre Maître, le Professeur WORMS, nous a conduit à reprendre l'étude des manifestations cardiaques au cours des rickettsioses.

De nombreux facteurs ont déterminé l'éradication du typhus exanthématique - Grand Typhus Historique à Rickettsia Prowaseki - d'Europe.

L'amélioration rapide des conditions socio-économiques, en temps de paix, l'introduction de puissants insecticides et les antibiotiques sont à l'origine de l'extinction actuelle de ce typhus de l'Ancien Monde.

L'intérêt suscité par les rickettsioses n'a pourtant pas faibli. Cet intérêt est entretenu, pour le Typhus historique, par l'existence de foyers endémiques en Europe Centrale, en Afrique du Nord, en Asie.

Certaines rickettsioses mineures - la Q-FEVER dûe à Rickettsia Burneti, la Fièvre Boutonneuse dûe à Rickettsia Conori, ou bien encore le Typhus Murin dû à Rickettsia Mooseri - sont parfois observées en France.

Depuis longtemps, le Typhus Exanthématique, n'est plus une maladie autochtone. Pourtant, deux manifestations tardives, survenant chez d'anciens typhiques authentiques (qu'ils aient fait ou non une maladie apparente), préoccupent encore un certain nombre d'auteurs. Nous voulons parler du Typhus sporadique ou résurgent, Maladie de BRILL - ZINSSER, dont l'autonomie est certaine, et des complications viscérales attribuées aux rickettsies et dont la révélation est différée.

Notre étude porte plus exactement sur ces complications tardives, les localisations endocarditiques des Rickettsioses.

MANIFESTATIONS CARDIO-VASCULAIRES

OBSERVEES AU COURS DU TYPHUS EXANTHEMATIQUE DE PRIMO - INVASION

ETUDE CLINIQUE -

Tachycardie, hypotension artérielle modérée font partie du tableau clinique du typhus, dès le premier septennaire. Une augmentation de la fréquence cardiaque, plus importante que ne le voudrait l'élévation thermique, a une valeur pronostique péjorative, soulignée par de nombreux auteurs.

Le collapsus circulatoire irréversible est une cause de mort très fréquente dans les formes graves. Ce risque apparaît essentiellement à la fin du deuxième septennaire, après la défervescence thermique du quatorzième jour. Dès 1917, DANIELOPOLU insistait sur la gravité d'une tachycardie se maintenant ou s'accentuant, alors que l'apyrexie était obtenue, ou en voie de l'être.

KARSNER, dans son étude sur l'épidémie du Caire de 1943 - 1945, note des manifestations cardiaques (bruit de galop, souffle systolique, arythmie, extrasystoles ventriculaires) 15 fois sur 39 cas ayant entraîné la mort. Les signes périphériques : hypotension artérielle , cyanose étaient constants . Le choc était noté présent 6 fois et absent 11 fois.

ETUDE ELECTROCARDIOGRAPHIQUE -

Les tracés électrocardiographiques ont permis de préciser divers types d'altérations rattachables à une souffrance myocardique. Un allongement de l'espace PR, pouvant réaliser des périodes de LUCIANI-WENCKEBACH, s'observe, ainsi que tout autre trouble de la conduction auriculo-ventriculaire.

Cliniquement, DANIELOPOLU soupçonnait déjà une dissociation auriculo-ventriculaire complète sur l'asynchronisme des pouls jugulo-carotidiens. NORVIIT note des troubles de la conduction intra-ventriculaire, GARRETON, des signes d'ischémie myocardique.

Toutes ces anomalies disparaissent dans les formes bénignes, en quelques semaines.

PATHOGENIE -

Le collapsus ne semble pas actuellement admettre d'explication univoque.

KARSNER se rallie à WOLBACH, RABDATH, LAURENTIUS, STURM pour attribuer le collapsus à une vaso-dikatation capillaire, peut-être dûe à un brutal dysfonctionnement des centres vaso-moteurs.

D'autres auteurs ont voulu incriminer une insuffisance rénale ou surénale aigüe (ALLEN et SPITZ).

La responsabilité d'une défaillance cardiaque primitive par myocardite - bien que retenue comme anatomiquement presque constante - ne paraît pas, pour beaucoup d'auteurs, être déterminante dans ce collapsus typhique.

Il n'est pas décrit, de façon convaincante, de manifestations endo-carditiques en phase aigüe.

ETUDE ANATAMO-PATHOLOGIQUE -

Nous ne décrirons pas les lésions proprement vasculaires du typhus : l'importance, la diffusion de l'endothélite vasculaire, surtout des capillaires, sont soulignées par tous les auteurs.

KARSNER, analysant 39 autopsies, n'a qu'un seul cas dans lequel il ne note aucune anomalie des trois tuniques cardiaques.

Moins fréquentes pour NORVIIT, les lésions myocardiques sont presque constantes pour KARSNER et GARRETON.

Il existe une infiltration périvasculaire de cellules mononuclées, parfois de lymphocytes ou de plasmocytes. GARRETON classe ces anomalies histologiques en infiltrations diffuses, nodulaires et périvasculaires. Prédominant dans le myocarde, ces infiltrations existent plus rarement dans la graisse épicardique.

L'endocarde est également infiltré de cellules mononuclées; on n'y rencontre ni exsudat fibrineux, ni cellule multinuclée. Les valves sont constamment intactes.

WOLBACH a pu mettre en évidence des rickettsies dans les cellules mononuclées.

Les fibres myocardiques paraissent intactes, les lésions étant interstitielles. Atrophie, nécrose ou rupture de quelques trousseaux de fibres myocardiques ont très rarement été notées.

Ces lésions disparaitraient dans les formes non mortelles en un peu plus d'un mois (ABRIKOSSOV). Dans les formes mortelles, les auteurs s'accordent

pour s'étonner de la discordance entre l'importance des lésions histologiques et la modestie de leur traduction clinique.

En conclusion, bien que les observations soient fragmentaires, il semble que ces manifestations cardio-vasculaires puissent se retrouver avec une gravité plus ou moins grande, au cours des phases aigües des maladies déclenchées par les autres groupes de rickettsioses. (GIROUD, LAMOTTE, SAYEN, DURAN, ALLEN.)

Du Typhus Historique, nous retiendrons la quasi constance des lésions myocardiques, dont les manifestations cliniques restent discrètes et l'absence de lésions endocarditiques. (2, 4, 5, 9, 25, 30, 37, 38, 49, 53, 62, 64, 90, 94, 99, 102, 104, 125, 138, 139, 142, 146, 154, 162, 163.)

o O o

et
LES ENDOCARDITES PRIMITIVES A HEMOCULTURES NEGATIVES ET LEURS RAPPORTS AVEC LE TYPHUS EXANTHEMATIQUE -

GENERALITES -

Les endocardites primitives, à hémocultures négatives, présentaient des anomalies cliniques, biologiques et évolutives qui n'ont été soulignées qu'après l'avènement de l'antibiothérapie.

On réserve le nom d'endocardites primitives aux endocardites survenant sur un coeur antérieurement sain, les sujets étant considérés comme indemnes d'affections ayant pu léser l'endocarde et leurs appareils valvulaires (affections, soit congénitales, soit acquises : maladie de BOUILLAUD, chorée, scarlatine, lupus erythémateux aigu disséminé, spondylarthrite ankylosante).

De rares observations avaient été signalées entre les deux guerres (SAUTEREAU, CHAMBON, JOUVE). Après la seconde guerre mondiale, les particularités de ces endocardites primitives, à hémocultures négatives, allaient à nouveau retenir l'attention de nombreux auteurs. (28, 45, 86, 93, 145).

ETUDE DES CAS FRANCAIS -

Les difficultés d'approvisionnement en pénicilline, immédiatement après la guerre, ont conduit à grouper une grande partie des malades suspects de maladie d'Osler dans le Service du Professeur DONZELOT à Paris.

Cet auteur et ses collaborateurs, KAUFMANN et VERNANT, ont eu le grand mérite de chercher un facteur commun aux 24 malades sur une série de 200 endocardites infectieuses - ayant une endocardite subaigue, à hémocultures négatives et d'apparence primitive.

Dans leur publication inaugurale, ces auteurs insistaient d'emblée sur certaines particularités cliniques :

- l'absence de lésion cardiaque antérieure
- le sexe masculin des malades
- la localisation aortique des lésions valvulaires.

- la splénomégalie et l'hippocratisme digital
- la fréquence des manifestations artérielles périphériques.

Des singularités biologiques complétaient ce tableau clinique :

- des hémocultures constamment négatives quels que soient les techniques et les milieux utilisés,
- une franche hyper-gamma-globulinémie plasmatique.

Enfin, l'évolution de ces formes était très sévère puisque, sur 18 malades traités par la pénicilline, 16 sont morts. Les 2 survivants avaient reçu de l'auréomycine et avaient été très rapidement améliorés.

Le chapitre étiologique comportait des notions très originales.

Sur les 24 malades étudiés, 23 avaient vécu dans des contrées d'endémie typhique, plusieurs mois, ou même plusieurs années avant le début de leur endocardite : 17 d'entre eux avaient été prisonniers ou déportés en Europe Centrale et les 6 autres étaient d'origine nord-africaine. Le typhus exanthématique, qu'il ait eu ou non une traduction clinique, pouvait être l'antécédent pathologique commun.

Les tests biologiques, lorsqu'ils furent pratiqués, semblèrent confirmer cette hypothèse :

- le test de séro-protection cutanée du lapin, test de GIROUD, s'est révélé positif, 7 fois sur 10;
- le test d'hypersensibilité cutanée fut positif 6 fois sur 7 (dont deux fois chez des malades dont le test de séro-protection était négatif)
- la réaction de WEILL-FELIX fut constamment négative.

Nous reviendrons sur la technique, la signification et la valeur de tous ces tests. Bornons-nous, pour l'instant, à constater qu'il semblait bien exister, chez ces malades, une "cicatrice humorale" de typhus exanthématique.

DONZELOT concluait alors qu'il pouvait s'agir :

- soit d'une greffe streptococcique sur des valves fragilisées par une affection rickettsienne ancienne et éteinte,
- soit d'une endocardite rickettsienne pure et isolée.

Pour la première fois, se trouvait clairement posé le problème de la responsabilité des rickettsies et, plus particulièrement, de Rockettsia Prowaseki, dans ces endocardites considérées jusqu'alors comme primitives.

Nous avons vu qu'il n'existait pour ainsi dire pas de lésions d'endocardite au cours du typhus aigu. Il était donc très surprenant de constater qu'un typhus ancien fut capable de déterminer des lésions que la maladie aigue ne réalisait pas.

LES ENDOCARDITES D'APRES-GUERRE -

De nombreux auteurs, en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne, avaient été intrigués par la recrudescence et les particularités de telles endocardites d'"après-guerre", sans les attribuer au typhus.

LEMIERRE, REILLY, MORIN, ALISON relatent l'observation d'un prisonnier c chez qui l'on découvre une cardiopathie valvulaire d'allure primitive à son retour de captivité. Les hémocultures sont négatives. La pénicilline est inefficace, et le malade meurt en insuffisance cardiaque. A l'autopsie, les lésions sont purement aortiques et calcifiées (ce qui permet raisonnablement d'éliminer une lésion récente). Mais la culture des valves donne naissance à des colonies pures de streptocoques sensibles à la pénicilline.

PLANCHU, CAMELIN, ayant à soigner des prisonniers de guerre allemands, ont tour à tour publié des observations très analogues . Là encore, il s'agissait d'endocardites primitives à hémocultures négatives, touchant des valves aortiques avec des manifestations viscérales multiples et évoluant vers la mort. Il esr probable que ces soldats allemands aient eu à combattre sur le front russe , en zone d'endémie typhique.

WORMS, à l'occasion d'un cas personnel (Thèse de ROSEN), reprend et élargit le problème de la responsabilité des rickettsies dans ces endocardites. Il a le mérite de comparer ces cas français aux cas étrangers :

- Espagnols : TRIAS DE BES, en 1947, sur 30 cas d'endocardites primitives à hémocultures négatives , avait 27 hommes, anciens prisonniers ou combattants de la Guerre Civile. Il précise à ce propos les particularités biologiques de ce syndrôme.

- Allemands : Les auteurs allemands, surpris de la recrudescence dans l'"après-guerre" de 1940 - 1943, comme de celle de 1914 - 1918, isolent ces endocardites primitives sous le terme de "Nachkriegendokarditis", ou "endocardites d'après-guerre". SPANG observe en 11 ans, avant la dernière guerre, 39 cas d'endocardites, dont 27 à streptocoques viridans et seulement 3 abactériémiques. En trois ans, de 1945 à 1948, sur 85 cas d'endocardites, 76 sont à hémocultures négatives et 9 à streptocoques viridans. Les faits sont plus troublants encore, puisque cet auteur précise que les techniques de mise en culture sont identiques.

Dans cette statistique, nous retrouvons encore une quasi-exclusivité de malades du sexe masculin, dont 80 % ont été des combattants et plus de la moitié, des prisonniers . (BINGOLD, TRUMBERT).

Après cette publication de WORMS, CATTAN publie 2 observations de malades ayant une sérologie positive à Rickettsia Prowaseki (mais,l'un des malades était vacciné et, dans les deux cas, les taux ne sont pas précisés). Un malade avait une lésion aortique et semble guérir sous auréomycine, l'autre, porteur d'une mitralite, décède malgré un traitement identique. Les deux avaient été en zone d'endémie typhique.

FAURE relate l'observation d'un ancien prisonnier, ayant fait un typhus en Pologne. Hospitalisé quatre ans après ,on découvre une très importante lésion aortique avec un double souffle de base. Splénomégalie et hippocratisme sont nets. Les hémocultures demeurent stériles. L'agglutination des rockettsies, pratiquée une seule fois, est positive à 1/160 pour Rickettsia Prowaseki. A l'autopsie, il existe des végétations sur les valves aortiques. Il n'est pas précisé si l'on a recherché des micro-organismes sur les coupes anatomiques, ni s'il a été pratiqué des cultures ou des inoculations avec le matériel valvulaire.

Le malade de WORMS - jeune étudiant en médecine - devait faire sa thèse, très détaillée, sur sa propre observation (ROSEN).

THESE DE ROSEN -

Résumé de l'observation .

Etudiant en médecine, rescapé des camps de concentration, le malade n'avait pas de cardiopathie antérieure, comme le prouvent des activités physiques multiples et la négativitéde nombreux examens médicaux de dépistage.

En Février 1950, à la suite d'une angine, le malade constate l'apparition d'une fièvre modérée, d'algies diverses et de faux panaris. Hospitalisé, on découvre une insuffisance aortique, une splénomégalie et un hippocratisme digital.

Déporté deux ans à MAUTHAUSEN, le malade avait fait, lors de son rapatriement, un typhus exanthématique sévère, confirmé par une réaction de WEILL-FELIX positive. Cependant, et compte tenu de cette anamnèse, les agglutinations des diverses rickettsies sont demandées. Elles sont négatives. Le test de séro-protection cutanée montre une forte neutralisation à l'égard de Rickettsia Prowaseki.

Toutes les hémocultures sont négatives.

Le malade est traité,pendant dix jours, par la pénicilline intramusculaire, à la dose quotidienne de 6 millions d'unit"s. Ce traitement n'influence pas les signes fonctionnels , et très peu les signes généraux, puisque un décalage thermique notable persiste le soir.

S'inspirant des constatations de DONZELOT, puis de CATTAN, WORMS décide de substituer à la pénicilline un traitement par l'auréomycine, à la dose de 2 puis de 5 g. par jour. La normalisation de la courbe thermique est alors rapidement obtenue; l'état général s'améliore franchement, le malade retrouvant son poids antérieur. Enfin, la splénomégalie régresse .

Le traitement est poursuivi un mois, le relai étant alors pris par le chloramphénicol à la dose quotidienne de 2 gr. pendant quinze jours. Bénéficiant actuellement d'un recul de plusieurs années, le malade va parfaitement bien, n'ayant présenté aucune rechute de sa maladie mais, bien entendu, il conserve une insuffisance aortique, cliniquement modérée et n'entravant pas son activité d'omnipraticien.

Il s'agit d'une endocardite primitive, dont les lésions semblent bien localisées à l'orifice aortique, survenant chez un sujet ayant fait un typhus exanthématique confirmé et dont il conserve un stigmate humoral, sous la forme d'un test de séro-protection positif.

En conclusion de cette thèse, sont reprises les trois hypothèses déjà suggérées par DONZELOT :

- greffe streptococcique sur des lésions endothéliales provoquées par le typhus;
- greffe streptococcique chez un malade dont l'orgabisme est sensibilisé aux protéines streptocciques par une évolution latente de rickettsies;
- endocardite due aux rickettsies elles-mêmes. (6,17,18,22,23,26,39,46,47, 48,54,66,92,95,100,109,124,136,137,141,144,147,152,153,156,157,164).

EVOLUTION DES IDEES DEPUIS 10 ANS -

BASILE, la même année, rapportait une observation identique sans pour autant pousser plus avant les investigations bactériologiques.

En 1956, WORMS reprend , à partir de ces observations disparates, l'étude des rapports unissant les endocardites primitives à hémocultures négatives et les rickettsioses, plus précisément le typhus exanthématique.

Ce travail l'amène à conclure qu'il existe de fortes présomptions d'ordre statistique. "La forme d'endocardie subaigue d'allure primitive et abactériémique s'observe dans un nombre important des cas, chez des sujets ayant eu le typhus exanthématique ou couru manifestement le risque d'en être atteints".

Le test de séro-protection et l'intra-dermo-réaction ne sont pas des tests d'évolutivité . Seule, l'agglutination positive permet d'affirmer l'évolutivité de la maladie, encore WORMS met-il en garde contre l'interprétation d'un seul résultat quel que soit son taux. Il convient de se méfier d'une réaction anamnestique chez un ancien typhique; dans ce cas, les taux seraient immédiatement élevés et décroîtraient rapidement . Au cours d'une maladie aigüe d'origine rickettsienne, les anticorps apparaissent plus tardivement et leur taux s'élève plus lentement. Pour WORMS, la seule preuve indiscutable,pour affirmer la nature rickettsienne de l'affection,ne saurait être fournie que par la mise en évidence de Rickettsies dans les lésions suspectes - ceci pouvant être obtenu à l'aide de l'étude des coupes histologiques, traitées par des colorations spécifiques et par l'inoculation du matériel aux animaux de laboratoire réputés sensibles.

MIGAW formule, quant aux rapports unissant le typhus et les endocardites primitives à hémocultures négatives, des réserves un peu différentes. Pour cet auteur, l'argument principal est la mise en évidence de rickettsies vivantes, la valeur des taux d'agglutination lui semble moins importante.

Les endocardites primitives, à hémocultures négatives, n'ont pas, depuis dix ans, reçu d'explication plus satisfaisante. Un certain engouement s'est manifesté pour tenter d'attribuer aux rickettsioses un grand nombre de manifestations morbides. La plupart des auteurs n'apportent pas la preuve qu'exigeait WORMS, en particulier, la mise en évidence des rickettsies. La responsabilité des rickettsies s'établit le plus souvent sur une seule séro-agglutination positive, très exceptionnellement sur une courbe établissant, en fonction du temps, les variations du taux des anticorps. Ainsi, il apparaîtrait que les rickettsioses (et pas seulement Rickettsia Prowaseki) seraient capables d'expliquer une grande part de la pathologie cardio-vasculaire...

Au Congrès Français de Médecine de 1957, MORIN, sur 30 cas d'endocardites infectieuses, souligne la fréquence des lésions valvulaires sans antécédents rhumatismaux (16 sur 30), sans préciser si la cardiopathie était découverte en même temps que la maladie d'Osler, ou connue bien avant cette complication. Quant à ses 8 cas à hémocultures négatives, ils ne signifient nullement,à ses yeux, la nature non bactérienne de ces formes. Enfin, MORIN ne signale pas si ses malades avaient fait une rickettsiose dans leurs antécédents et ne semble pas avoir conduit d'enquête sérologique particulière dans ce sens.

En 1960, MARTIN publiait l'observation troublante d'un jeune antillais, que les hasards de la vie militaire venaient de rapatrier du Cameroun. C'est dans un tableau fébrile que l'on découvre un souffle systolique intense, d'apparition récente. Rien, dans l'examen clinique, ni dans les résultats biologiques, ne permet de rattacher cette affection à une maladie de BOUILLAUD; le test de micro-agglutination sur lame de GIROUD est très fortement positif à Rickettsia Prowaseki au taux de 1/2500. Le jeune malade guérit sous une association de corticothérapie et d'antibiotiques variés (pénicilline, streptomycine, terramycine, chloramphénicol). L'auteur ne signale pas s'il a été pratiqué des hémocultures. Une fois encore, il y a une forte suspicion de rickettsioses qui ne repose que sur une donnée sérologique unique.

BROUET et collaborateurs observent, en 1962, un malade ayant fait, neuf ans auparavant, une fièvre boutonneuse (Rickettsia Conori), dont la maladie actuelle se résumait à l'apparition brutale d'une défaillance cardiaque fébrile, avec embolies pulmonaires et périphériques multiples et conduisant rapidement à la mort. La sérologie restait positive pour le groupe des boutonneuses. Il n'a pas été fait d'étude permettant d'isoler la Rickettsie responsable.

NICOLAU, étudiant à BUCAREST 223 cardiaques, parvient, avec une étude dynamique des taux de micro-agglutination de GIROUD (après brève réactivation par une cycline), à la proportion surprenante de 77,1 % de réactions positives (les témoins, non cardiaques, totalisant, eux, 28,2 % de réactions positives).

75 % des cas étaient positifs pour R. BURNETI, isolés ou non.

11 % des casréagissaient entre autres, avec R. PROWASEKI.

Dans ce lot de malades, pour la plupart coronariens, NICOLAU relève 16 malades ayant une péricardite, une endocardite (sans préciser le siège des lésions) ou une myocardite; 9 de ces malades avaient une sérologie positive à R. BURNETI.

La prépondérance nette des Fièvres Q (ou sérologiquement considérées comme telles), nous rapproche des constatations britanniques, (MARMION, EVANS, GRIST).

Sur les 212 observations d'endocardites bactériennes corrigées par WITCHITZ dans sa thèse, 30 sont des formes primitives (dont 10 observations d'endocardites aigües au décours d'une septicémie). Cette proportion de 20 cas sur 212 rejoint celle de DONZELOT. L'auteur y signale également la gravité de leur évolution (obs. 13, 18, 27, 52, etc...).

Enfin, tout dernièrement, LERNER, analysant 100 cas d'endocardites bactériennes, extrait 14 observations d'endocardites à hémocultures négatives. Dans ces formes, il accuse, soit l'entérocoque, soit des erreurs de technique ou la faillite des milieux de cultures.

Il nous apparaît, comme significatif - de constater - mais ceci est toujours un argument statistique - que les observations concernant les endocardites primitives à hémocultures négatives, réunissant les singularités initialement soulignées par DONZELOT, se sont, au fil des temps, curieusement raréfiées. Doit-on y voir un argument supplémentaire, mais toujours indirect, de leur origine typhique ? Le temps de paix, la disparition en Europe des régimes concentrationnaires et l'amélioration générale des conditions d'existence, ayant fait mériter le qualificatif d'"Historique" au typhus exanthématique, il est compréhensible que les complications, aussi tardives soient-elles de cette affection, disparaissent avec elle.

CONCLUSION -

Le lien bactériologique manque toujours pour pouvoir raisonnablement considérer, comme d'origine typhique, les rares cas bien individualisés d'endocardites primitives à hémocultures négatives.

Trois genres d'arguments les isolent du groupe de la maladie d'Osler :

- clinique : absence de cardiopathie antérieure,
  localisation aortique exclusive,
  sujets masculins ayant vécu en région d'endémie typhique.
- biologique : négativité des hémocultures
  hyper gammaglobulinémie et parfois monocytose sanguine
- évolutif : fréquence des accidents viscéraux emboliques et des atteintes vasculaires,
  mortalité élevée
  inefficacité de la pénicilline, de la streptomycine, contrastant avec l'action meilleure des cyclines et de l'auréomycine.

Les arguments bactériologiques tranchent par leur faiblesse ; les résultats obtenus inclinent à signaler l'existence d'une rickettsiose ancienne sans, pour autant, que l'on puisse affirmer qu'il subsiste un antigène vivant en évolution. Dans aucune circonstance, on n'a pu retrouver de rickettsies vivantes au niveau des lésions incriminées (7,8,10,11,12,13,14,16,20,27,29,31,41, 42,43,44,50,63,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,79,80,82,84,85,91,98,110,111,112,113, 118, 119,120, 121,122,129, 149, 150,155,161.)

LE TYPHUS RESURGENT OU MALADIE DE BRILL-ZINSSER

apporte la preuve formelle de la conservation des Rickettsies dans l'organisme et des conséquences possibles .

RAPPEL HISTORIQUE ET CLINIQUE :

Essentiellement étudié Outre-Atlantique, le typhus résurgent, sporadique ou Maladie de BRILL-ZINSSER, retient notre intérêt, car il soulève le problème de la conservation de rickettsies dans l'intervalle des épidémies, et de gîtes ricketsiens dans l'organisme humain.

A la fin du siècle dernier, aux Etats-Unis, NATHAN, BRILL pense, à propos de 17 cas, observer une nouvelle maladie éruptive, rappelant à bien des égards le typhus historique qui n'était jusqu'alors observé que dans l'Ancien Monde.

L'on oppose le typhus épidémique avec l'homme comme réservoir de virus, le pou servant d'agent contaminateur, au typhus Murin, dit du Nouveau Monde transmis du rat à l'homme par l'intermédiaire des puces.

Pendant longtemps, les nombreux cas, décrits par BRILL, furent attribués au typhus Murin, jusqu'à ce que ZINSSER parvint àisoler chez un malade, au neuvième jour de sa maladie, une rickettsie qu'il identifia comme étant Rickettsia Prowaseki. MURRAY, SNYDER devaient faire des constatations analogues, La maladie de BRILL, bien que dûe à R. PROWASEKI, différait, par sa bénignité et sa non contagiosité, du typhus exanthématique de l'Ancien Monde. D'autre part, seuls les malades provenant d'Europe Centrale pouvaient être atteints.

BLANC et BALTAZARD imaginèrent que l'infection se faisait selon les principes voisins de ceux énoncés par NICOLLE et que la "malle de l'émigrant" introduisait les déjections des poux, desséchées, contenant les virus, en Amérique.

ZINSSER élaborait une autre théorie qui devait rallier les suffrages. Pour lui il s'agissait d'un typhus résurgent; le malade ayant contracté, de nombreuses années auparavant, un typhus (apparent ou non), conservait dans son organisme des Rickettsies (probablement dans le système réticulo-endothélial) capables, à l'occasion, d'une défaillance immunitaire, de créer à nouveau une maladie aigüe, semblable, à la gravité près, au typhus exanthématique.

Des considérations épidémiologiques devaient étayer cette théorie :

- les cas étaient sporadiques, survenant en dehors de toute contagion,
- les malades atteints étaient dépourvus de poux et incapables de transmettre, à leur entourage immédiat, la maladie.

ETUDE BIOLOGIQUE -

La réaction de WEILL-FELIX est inconstamment et faiblement positive dans la résurgence de BRILL-ZINSSER.

La réaction d'agglutination est tardivement positive (5ème semaine) et l'on observe une augmentation progressive du taux des anticorps.

Pratiquée dans la première semaine de la maladie, l'inoculation au cobaye d'un broyat de caillot sanguin a permis, dans de nombreux cas, d'isoler la rickettsie.

Reprenant en FRANCE cette étude, WORMS et GIROUD isolèrent une rickettsie chez un malade ayant une résurgence typhique et eurent la surprise de la voir se modifier et disparaître après passage de pou à pou... Tout se passait comme si, au fur et à mesure des inoculations, la rickettsie, modifiant sa constitution, perdait ses propriétés virulentes.

ENDOCARDITES ET MALADIE DE BRILL-ZINSSER -

La résurgence de l'infection rickettssienne à R. Prowaseki était démontrée dans ces cas de maladies infectieuses aigües, éruptives et curables de BRILL-ZINSSER.

Il est impossible que les observations d'endocardites primitives à hémocultures négatives puissent constituer des résurgences typhiques de type BRILL-ZINSSER, survenant chez des malades porteurs d'anomalies valvulaires :

- cliniquement, il n'existe aucun point de comparaison entre les endocardites primitives et l'évolution stéréotypée de la maladie de BRILL-ZINSSER.

Soulignons, d'autre part qu'il n'a jamais été observé, et ceci sur plusieurs centaines de cas, de manifestations endocarditiques au décours d'une maladie de BRILL-ZINSSER authentique.

- biologiquement : A de nombreuses reprises, une rickettsiémie a été retrouvée dans la maladie de BRILL-ZINSSER. Ce fait n'a jamais été retrouvé dans les endocardites primitives attribuées au typhus. Les taux d'anticorps sont immédiatement élevés et à peu près stables dans les quelques cas d'endocardites où ces examens sérologiques d'agglutination des rickettsies ont été répétés. Au contraire, dans la maladie de BRILL-ZINSSER, les anticorps apparaissent tardivement et leur taux s'élève lentement.

C O N C L U S I O N

L'individualité de la maladie de BRILL-ZINSSER, Typhus Résurgent à R. Prowaseki, est bien prouvée. Les longs délais, séparant la contamination en zone d'endémie typhique , de la résurgence, loin de toute possibilité de contagion, apportent la preuve de la survie des rickettsies dans l'organisme et impose la notion de gîtes rickettsiens. Cette explication permet, en outre, de comprendre l'existence de cas sporadiques de typhus, et la conservation du germe dans l'intervalle des épidémies.

La maladie de BRILL-ZINSSER et la pathogénie qu'on lui reconnaît sont, en fait, assez éloignées des problèmes soulevés par les localisations endocarditiques des rickettsies. Il ne semble pas exister de lien entre ces deux manifestations tardives du typhus exanthématique, en dehors de la possibilité que l'on sait de la conservation des rickettsies vivantes dans un organisme apparemment sain. Enfin PRICE, en 1955, isolait R. Prowaseki dans les ganglions lymphatiques de deux sujets d'origine russe,aux U.S.A. depuis 20 ans. WEI et ses collaborateurs faisaient des constatations voisines à partir de la glande thyroïde d'un employé de laboratoire (32, 33, 34, 35, 52, 123, 127, 128, 141bis, 160, 165, 166, 169, 170, 171, 172, 173).

LES ENDOCARDITES DE LA FIEVRE Q

Les auteurs anglo-saxons avaient réservé un accueil sceptique aux publications françaises de DONZELOT, WORMS, concernant l'étiologie typhique des endocardites primitives à hémocultures négatives.

A notre connaissance, il n'existe pas, dans la littérature anglaise, d'étude particulière abordant le problème des complications cardiaques tardives des rickettsioses. Ce sont cependant les Anglais qui allaient apporter la preuve bactériologique directe, mettant en évidence, de façon indiscutable, des rickettsies dans l'endocarde de malades atteints de fièvre Q (Maladie de DERRICK et BURNET, dûe à Rockettsia Burneti).

C'était la première fois que l'on trouvait des rickettsies localisées dans l'endocarde. Comme nous allons le voir, il s'agit d'un problème voisin, mais différent, de celui qu'avait initialement posé DONZELOT.

C'est en 1959 qu'EVANS et collaborateurs publient leur première observation, dont voici le résumé :

Agé de soixante ans, sans passé rhumatismal, le malade est hospitalisé trois semaines après un épisode grippal pour une endocardite avec insuffisance aortique, hippocratisme digital, signe de Janeway, mais pas de splénomégalie.

33 hémocultures furent négatives.

Les agglutinations furent positives au 1/32, puis 1/64 pour Rickettsia Burneti.

Le malade meurt en dépit d'un traitement par la pénicilline et la streptomycine.

L'autopsie confirme le grand délabrement des valves sigmoïdes aortiques calcifiées.

L'étude histologique permet de voir, par la coloration de MACHIAVELLO, des micro-organismes dans l'endocarde. Le myocarde est le siège d'une infiltration de cellules mononucléées.

Des cobayes, inoculés avec des prélèvements de la rate et des valves aortiques, développent des anticorps anti-rickettsies à un taux élevé. La rate de ces animaux d'expérience contenait des rickettsies intra-cellulaires, également colorées par la technique de MACHIAVELLO.

Toujours en 1959, ROBSON et SHIMMIN, pour l'étude clinique, MARMION et ANDREWS pour les constatations anatomiques et bactériologiques, relatent un cas analogue.

Le malade était porteur d'une cardiopathie connue, mais n'avait pas d'antécédents rhumatismaux. Sa maladie, très prolongée (deux ans), avait débuté par une pneumopathie atypique. Progressivement, mais très lentement, s'étaient groupés des signes évocateurs d'une endocardite subaiguë. Il existait outre la fièvre et les arthralgies, un hippocratisme digital et un double souffle aortique. 12 hémocultures restèrent stériles. Le séro-diagnostic de la Q Fever était positif au 1/128. En dépit des multiples thérapeutiques antibiotiques, le malade décède d'insuffisance ventriculaire gauche irréductible.

A l'examen autopsique, outre les anomalies liées à l'insuffisance cardiaque, les auteurs découvrent des végétations et des mutilations localisées aux valves aortiques.

Les constatations histologiques, permettent de retrouver des micro-organismes en colonies dans les valves et en situation extra-cellulaire.

La mise en culture des valves a donné naissance à de rares colonies de streptocoque viridans.

Les cobayes inoculés, avec du matériel provenant de la rate et des valves aortiques, développèrent des anticorps anti-R. Burneti.

Cette observation très scrupuleusement étudiée, prouve indiscutablement la présence des rickettsies dans les valves et leur responsabilité dans les lésions observées.

En 1960, SMITH et EVANS observent un malade commissurotomisé en 1955 pour rétrécissement mitral, d'origine rhumatismale, qui deux mois après un épisode grippal développe un hippocratisme digital. Six mois plus tard, il existait une franche hépato-splénomégalie. Toutes les hémocultures sont restées négatives.

Les agglutinations par Rickettsia Burneti étaient très positives, atteignant le taux de 1/256.

Devant la réapparition de signes fonctionnels et cliniques de sténose mitrale sérrée, une nouvelle commissurotomie est décidée. L'orifice mitral n'admettait qu'un doigt. Le malade meurt dans les heures qui suivent l'intervention.

Les coupes histologiques des valves prélevées après la mort, permettent de voir des colonies de rickettsies colorées par le MACHIAVELLO.

Seule l'injection des valves mitrales, entraînent chez l'animal l'apparition d'anticorps anti-rickettsie.

A la suite de ces trois observations inaugurales, les cas publiés se multiplient. MARMION, en 1962, reprenant l'étude des endocardites rickettsiennes, trouve 9 cas certains, tous à Rickettsia Burneti. Dans 2 de ces observations, on a pu isoler la Rickettsie du sang circulant pendant la maladie. Sur ces 9 cas, 4 avaient des antécédents certains de Maladie de Bouillaud et 2, des antécédents probables. La fièvre Q avait une traduction clinique 7 fois.

La latence, entre l'accident initial (épisode"grippal" ou pneumonie atypique rétrospectivement attribuée à la fièvre Q) et l'endocardite était bref, n'excédant pas 16 mois. Enfin, l'évolution était constamment mortelle. MARMION retrouve une légère prédominance d'atteinte aortique (5 localisations aortiques, 3 localisations mitrales et 1 localisation mitrale et aortique). La recherche de Rickettsie dans les valves fut positive les 7 fois où elle fut faite.

Dans tous les cas, les agglutinations étaient positives.

La même année, FERGUSON et GRIST font, sur un malade ayant une sténose mitrale rhumatismale, les mêmes constatations bactériologiques, sérologiques et anatomiques.

La réunion d'un grand nombre d'observations similaires permet à GRIST, en 1963, de dégager la physionomie particulière des endocardites à Rickettsia Burneti. Il souligne, comme l'avait fait MARMION, la grande fréquence de l'atteinte valvulaire rhumatismale préalable.

Il ne s'agit donc pas d'endocardites primitives.

L'endocardite était soupçonnée sur l'amaigrissement, la fièvre, l'hippocratisme digital, parfois la splénomégalie et les variations des signes d'auscultation cardiaque.

Les complications vasculaires sont fréquentes au cours de leur évolution : infarctus du myocarde, hémorragie ou ramollissement cérébral, thrombo-phlébite des jambes, infarctus pulmonaire et infarctus splénique.

Enfin, dernier fait clinique, l'évolution est inéluctablement mortelle. La mort survenant d'ailleurs, plus par l'insuffisance cardiaque consécutive aux mutilations valvulaires progressives qu'à des complications infectieuses proprement dites.

Biologiquement, l'hémogramme n'offre que peu de modifications : discrète anémie, la leucocytose restant normale. La vitesse de sédimentation est modérément augmentée. Il existait parfois des signes biologiques de glomérulo-néphrite.

Dans toutes les observations, les hémocultures sont négatives. Comme nous l'avons vu, la présence de rickettsies dans le sang circulant fut retrouvée deux fois.

Les anti-corps anti-R. Burneti s'observaient à des taux constamment élevés en Phase I (en faveur d'une atteinte chronique), comme en Phase II. Les valves aortiques dans 6 cas, mitrales dans 3, contenaient des rickettsies; l'inoculation de ce matériel au cobaye,à des dilutions très faibles, avait un pouvoir antigènique.

Enfin, histologiquement, les colorations de MACHIAVELLO permettaient toujours de préciser l'existence de micro-organismes ressemblant aux rickettsies, dans les valves atteintes.

Pour les auteurs anglais, les localisations endocarditiques de la fièvre Q sont rares. C'est ainsi que, sur 33 cas d'endocardite à hémocultures négatives, MARMION n'en isole qu'une, due à Rickettsia Burneti.

Conclusion :

A la suite de ces publications britanniques, il apparaît donc certain que les rickettsies soient capables de coloniser dans l'endocarde et d'y déterminer des lésions constamment et rapidement mortelles. Cependant, toutes ces observations cohérentes, superposables, ne concernent que la fièvre Q et Rickettsia Burneti. Elles diffèrent en bien d'autres points des observations françaises d'endocardites primitives à hémocultures négatives.

Il s'agit de complications survenant précocément après l'accident de primo-infection rickettsienne et,parfois, la localisation cardiaque apparaît au décours même de l'accident initial.

Les localisations endocarditiques rickettsiennes sont secondaires, se greffant sur des valves antérieurement lésées par une autre maladie (rhumatisme auriculaire aigu le plus souvent). Les valves aortiques sont atteintes, comme peuvent l'être les mitrales. Ainsi, on pourrait presque évoquer, dans ces formes, la dénomination de "maladie d'Osler à Rickettsie".

Un quatrième argument complète la singularité de ces observations : les antibiotiques paraissent totalement inéfficaces pour enrayer une évolution fatale, contrairement à ce qu'avaient observé DONZELOT, WORMS et CATTAN qui avaient pu attribuer,dans leurs cas, un pouvoir bénéfique à l'auréomycine et aux cyclines en général (3, 19, 21, 51, 55, 57, 81, 87, 88, 89, 101, 105, 106, 107, 108, 121, 134, 143, 151, 168).

B I O L O G I E

GENERALITES SUR LES RICKETTSIOSES -

Les rickettsies, parasites obligatoires intra-cellulaires, parfois même intra-nucléaires, mesurent, en moyenne, un micron. Nous ne reviendrons pas sur les différents types de rickettsies, le nom de la maladie dont elles sont responsables, l'agent vecteur, ou la morphologie des germes qui peut d'ailleurs varier suivant les cultures.
(GIROUD, Encyclopédie Médico-Chirurgicale).

TECHNIQUES DE CULTURES -

La culture des rickettsies, obligatoirement cellulaires, est très dilicate. Deux types de cultures sont très utilisés : cultures pulmonaire ou vitelline et cultures de tissus.

METHODES D'ISOLEMENT -

Le procédé,le plus ancien d'isolement des souches, consistait à nourrir des poux sur des sujets présumés infectés.

L'inoculation de 0,5 à 1 ml. de sang, par voie intra-péritonale, entraîne chez le cobaye, une réaction fébrile prolongée, avec, fréquemment, une réaction scrotale inflammatoire (signe de NEILL-MOOSER). Le rat réagirait préférentiellement au typhus murin, alors que les inoculations respiratoires, chez la souris, seraient plus spécifiques du typhus épidémique.

Sur le plan biologique, les rickettsies sont colorées en rouge ou par la coloration de MACHIAVELLO ou de STAMP.

TECHNIQUES SEROLOGIQUES -

REACTION DE WEILL-FELIX - Le diagnostic sérologique reposait initialement sur les réserves d'agglutinations croisées avec des protéus X sous leur forme O, décrite par WEILL et FELIX en 1916. Dans le typhus aigu, cette réaction est positive à partir du septième jour. On exige des taux supérieurs à 1/200. Cette réaction n'est pas spécifique et elle n'est plus guère utilisée en raison de son caractère

inconstant et de sa négativité dans la fièvre Q et dans la maladie de BRILL-ZINSSER.

LE TEST INTRA-DERMIQUE - C'est l'injection intra-dermique de 0,1 ml. d'antigène fenolé. Il met en évidence un état d'allergie à l'égard d'un groupe de rickettsies tuées et inoculées. Cet état d'allergie s'installe tardivement après la maladie. La lecture du test peut se faire à partir de la cinquième heure; la posivité, lorsqu'elle existe, est maximum, à la vingt quatrième heure.

TEST DE NEUTRALISATION CUTANEE -

Il utilise la propriété qu'ont les rickettsies d'entraîner une réaction de nécrose locale, après leur injection dans la peau du lapin. L'antigène, mélangé avec le sérum étudié comportant des anticorps, est neutralisé et perd sa propriété nécrosante.

On peut encore utiliser, selon une technique voisine, un test de séro-protection générale chez la souris.

LA REACTION DE FIXATION DU COMPLEMENT -

On se sert d'antigènes pulmonaires ou vitellins. Cette réaction fournit des réactions de groupe. On exige des taux supérieurs à 1/50 pour le Typhus Historique et à 1/32 pour la fièvre Q. De toute façon, il convient d'avoir une étude précoce et une autre tardive pour observer l'élévation du taux des anticorps.

LA REACTION DE MICRO-AGGLUTINATION SUR LAME -

Elle a été décrite par GIROUD en 1942. Les antigènes sont mis en contact avec le sérum pendant 18 heures. La lame est séchée, colorée par la MAY-GRUNWALD-GIEMSA et lue au microscope. Les rickettsies s'agglutinent lorsqu'elles sont mises en présence d'anticorps spécifiques. Dans cette réaction, on ne tient compte que des agglutinations massives. Les taux exigés sont de 1/320 pour Rickettsia Prowaseki, de 1/160 pour Rickettsia Mooseri et R. Conori et 1/20 pour Rickettsia Burneti. Il faut doubler ces taux chez les vaccinés de moins d'un an.

SIGNIFICATION ET VALEUR DES TESTS BIOLOGIQUES -

Le seul critère incontestable réside dans l'isolement même de la rickettsie. P. GIROUD écrit qu'il s'agit là d'un problème long et difficile. En pratique courante, le problème est même très difficile. Nous avons vu que dans les résurgences du typhus (maladie de BRILL-ZINSSER), la rickettsiémie pouvait exister dans les 6 premiers jours.

Sur le matériel autopsique, les prélèvements devront porter préférentiellement sur les vaisseaux et le parenchyme pulmonaire. Des précautions sont alors

nécessaires pour se mettre à l'abri d'une contamination (MARMION). Enfin, le prélèvement doit être fait très rapidement après la mort et porté dans les 4 heures au laboratoire spécialisé. De telles exigences rendent très délicates toute tentative de mener à bien l'isolement du germe.

Les séro-diagnostics ont une grande valeur, mais leur positivité n'autorise pas d'attribuer formellement aux rickettsies une responsabilité dans la maladie observée. La réaction de WEILL-FELIX, en raison de sa non spécificité, est abandonnée, en dehors des conditions très particulières et rares d'épidémie.

Les réactions d'agglutinations et de micro-agglutinations sont beaucoup plus intéressantes, et partant, les seules usitées en Europe. Les propriétés antigéniques appartenant à la molécule entière, la spécificité peut ne résider que sur un radical de cette molécule (HAPTENE). La parenté antigénique existe pour toutes les rickettsies, sauf pour Rickettsia Burneti, et explique les phénomènes de co-agglutination.

Trois dosages successifs sont nécessaires pour obtenir une courbe des taux d'agglutination, sur laquelle inssistent GIROUD, WORMS et bien d'autres auteurs. L'établissement de cette courbe met à l'abri de bien des erreurs, mais encore faut-il connaître l'existence, outre des réactions de co-agglutination déjà évoquées, de réactions anamnestiques. On appelle réaction anamnestique l'élévation précoce, peu importante et fugace du taux des anticorps chez un malade ayant eu une infection rickettsienne, à l'occasion de n'importe quelle stimulation antigénique, non spécifique (FOLIGUET).

Certains antibiotiques et les corticoïdes peuvent retarder l'apparition des anticorps. L'élévation des taux sous l'influence de l'auréomycine a semblé à certains être un bon test en faveur d'une résurgence d'une rickettsiose, alors que le même traitement d'épreuve n'entraînerait aucune modification des taux chez un sujet vacciné.

MURRAY notait récemment que la quantité d'antigène nécessaire, pour obtenir le maximum de titre de fixation de complément d'anticorps, était supérieure, en cas de typhus de primo-invasion, à celle que l'on constate dans la résurgence de BRILL-ZINSSER. Les anticorps de la maladie de BRILL, contrairement à ceux du typhus de primo-invasion, ne seraient pas affectés par l'exposition du sérum pendant 30 minutes à 60°.

Enfin, les tests de séro-protection et l'intra-derno-réaction ne sont que la traduction d'une "cicatrice humorale". Ces tests rétrospectifs apportent la preuve d'une rickettsiose ancienne, mais n'engagent nullement la responsabilité

des rickettsies dans la maladie actuelle (15, 24, 32, 34, 58, 59, 60, 61, 70, 77, 78, 81, 97, 103, 115, 116, 117, 122, 123, 128, 131, 140.)

— o O o —

RESUME DE L ' OBSERVATION

Monsieur D ..., âgé de 46 ans, repasseur, est admis le 8 Juin 1964 dans le Service du Professeur WORMS à l'hôpital Lariboisière, pour une cardiopathie fébrile.

L'étude des antécédents lointains de ce malade ne permet de découvrir que de fréquentes bronchites dans l'enfance, ayant nécessité un séjour à Berck.

En 1938, le malade est réformé pour "lésion endocarditique mitrale évolutive". Le malade est vu à cette époque par le Professeur LIAN qui ne constate aucune anomalie cardiaque.

Il est déporté, de 1943 à 1945, à Dachau puis à AUSCHWITZ et contracte un typhus épidémique sévère. A son retour de déportation, de nombreux examens médicaux sont faits. Aucun ne signale la présence d'une cardiopathie. Un carnet de réforme lui sera délivré, mentionnant une multitude de troubles, à l'exclusion de toute cardiopathie. Il reprend son travail sans aucune gêne fonctionnelle.

En Novembre 1963, Monsieur D ... fait un épisode fébrile avec une température à 40 °, frissons, sueurs, toux mais pas d'expectoration. On évoque la grippe. L'épisode infectieux cède en huit jours. Le malade, se croyant guéri, reprend son travail pendant trois jours, puis la fièvre réapparaît, oscillante, entrecoupée de sueurs abondantes lors des défervescences.

En Février et Mars 1964, apparaissent des frissons répétés, surtout nocturnes, entraînant l'insomnie, des douleurs thoraciques gauches, dorsales, abdominales, survenant par intermittence. De plus, le malade accuse des céphalées et une dyspnée avec orthopnée modérée (Deux oreillers). Enfin, l'altération profonde de l'état général, le conduit à arrêter son travail en Mars. Plusieurs médecins consultés conseillent l'hospitalisation qui est refusée. Différents traitements sont suivis : aspirine, phénacétine , pénicilline (en suppositoires), terramycine (12 injections intramusculaires), tifomycine, déterminant, tour à tour, des rémissions thermiques transitoires.

Enfin, son médecin, découvrant une hépatonégalie avec splénomégalie, le fait hospitaliser.

A l'entrée, le malade est pâle, très fatigué, anxieux, couvert de sueurs; sa température s'inscrit à 40° et l'on note une profonde altération de l'état général.

L'examen cardio-vasculaire montre un choc de la pointe mou et étalé, un bruit de galop pré-systolique endapexien, un souffle systolique discret de la pointe, localisé. A la base, on entend un souffle diastolique de forte intensité, irradiant le long du bord gauche du sternum. Cette insuffisance aortique entraîne des signes périphériques évidents : les pouls artériels sont amples et bondissants, rapides, à 140 par minute. Il existe un pouls capillaire. Tous les pouls sont perçus et l'on ne palpe pas d'anévrysme sur le trajet des artères. La tension artérielle est très élargie à 11,5 - 3. L'insuffisance cardiaque est sévère, comme en témoigne l'hépatonégalie douloureuse (24 cm sur la ligne mamelonnaire antérieure), l'épanchement pleural bilatéral; on ne trouve ni ascite, ni oedèmes des membres inférieurs. La pression veineuse est à 16 cm. d'eau et s'élève à 22 cm. d'eau après compression hépatique.

Une greffe oslérienne paraît probable en raison de la fièvre prolongée avec hippocratisme digital, splénomégalie nette (2 travers de doigt) et sensible. Il n'existe, par contre, ni faux panaris, ni éruption. L'examen neurologique est normal. Les urines sont claires et ne contiennent pas d'albumine. On ne retrouve pas de porte d'entrée.

Le diagnostic d'insuffisance cardiaque aortique massive, par endocardite infectieuse, soupçonné cliniquement, est confirmé par les examens complémentaires.

A l'électrocardiogramme : rythme sinusal, PR = 0,14 seconde, axe de QRS = + 15°; surcharge ventriculaire gauche avec indice de SOKOLOFF à 45 sans anomalie de la conduction intra-ventriculaire, ni trouble de la repolarisation.

Sur les clichés thoraciques, on constate une cardiomégalie importante avec augmentation nette de ventricule gauche, flou hilaire bilatéral et comblement des culs de sac pleuraux costo-diaphragmatiques. Sur le plan infectieux, les anomalies sont évidentes :

- vitesse de sédimentation : 66 - 106
- numération-formule sanguine : globules rouges 3.220.000 ML.
  globules blancs 9.400 dont 83 % de polynucléaires neutrophiles.
- L'électrophorèse sur papier, pour un chiffre total de 62 g°/00 de protéines

montre une élévation de gamma globulines à 20,6 g 0/00 . Les fonctions rénales paraissent indemnes : hématies-minute : 3 300

urée sanguine : 0,40 g. par litre.

Le fond d'oeil est normal. Surtout trois hémocultures initiales seront positives au même germe, identifié comme étant un streptocoque mitis .

L'antibiogramme bactériostatique précise l'intérêt d'une association pénicilline - erythromycine, ce que confirmera l'étude du pouvoir bactéricide.

En raison des antécédents de typhus, des agglutinations des rickettsies sont effectuées avec le sérum du malade au laboratoire du Docteur GIROUD à l'Institut Pasteur. Le taux de ces agglutinations sera contrôlé à plusieurs reprises tout au long de l'évolution. Le taux initial (10 Juin) montre une agglutination positive pour Rickettsia Prowasecki, au taux de 1/640° et négatif pour toutes les autres Rickettsies et néo-rickettsies.

Le traitement est institué une fois les hémocultures faites. 10.000.000 de pénicilline sont introduits par voie intra-veineuse, auxquels on associera ultérieurement 2 g. d'erythromycine per os. Son également prescrits des diurétiques, des tonicardiaques et un régime sans sel.

La température revient à la normale en dix jours. Les hémocultures deviennent rapidement stériles. Le foie diminue de volume.

La palpation systématique et quotidienne des axes vasculaires fait découvrir, le 24 Juin, une nette diminution du pouls pédieux droit. Trois jours après, le malade ressent brusquement une douleur à la cuisse gauche. Le pouls fémoral est perçu, régulier, au triangle de Scarpa. Tous les pouls en aval son abolis. Mais le pied et la jambe gauches ont une coloration et une chaleur normales. Il n'existe ni trouble sensitif, ni déficit moteur.

Dans la partie inférieure du triangle de Scarpa, sur le trajet artériel, on palpe un cordon dur, plus gros qu'une artère fémorale normale, et douloureux.

Le 28 Juin, soit le lendemain, Monsieur D ... ne souffre plus; il est apyrétique, il conserve une abolition des pouls poplité, tibial postérieur et pédieux à gauche. Soudain, à 9 heures du matin, il ressent un engourdissement du membre supérieur droit, avec parésie et paresthésies. Cette crise se prolonge une ou deux minutes. Immédiatement après, une paralysie faciale lui succède, également transitoire et responsable d'une gêne à l'élocution. Une heure après, un examen neurologique approfondi ne met en évidence qu'une paralysie faciale gauche centrale, discrète. Au début de l'après-midi du même jour, des phénomènes iden-

tiques se produisent, faisant alterner des signes moteurs du membre supérieur droit, ainsi qu'une accentuation de la paralysie faciale gauche. En fin d'après-midi, les signes neurologiques ont changé. S'il existe toujours une monoparésie brachiale droite, la paralysie faciale gauche a régressé, pour faire place à une paralysie faciale droite et à une aphasie. Là encore, la régression est complète. Le 29 juin, à 17 heures, le malade fait une crise Bravais-Jackonnienne sensitive droite, de brève durée ? L'examen clinique ne trouve qu'une anesthésie dans le territoire de la main. Le lendemain, tous les signes neurologiques ont disparu.

L'amélioration de l'état général sera très progressive ; l'apyrexie se maintient et les hémocultures, faites ce jour, resteront stériles. Nous reviendrons sur l'évolution du taux d'agglutination des rickettsies. L'insuffisance cardiaque est sévère ; elle contraint à l'évacuation fréquente de la plèvre. Un certain degré de reperméabilisation des vaisseaux du membre inférieur gauche semble se dessiner et, à la fin du mois de juillet, le pouls tibial postérieur était faiblement perceptible.

Le risque infectieux paraissant éteint et l'état cardiaque stabilisé, le malade part en convalescence. Le malade reçoit, pendant sa convalescence, des injections discontinues d'extencilline. Une reprise des accès fébriles, d'ailleurs associés à de discrets signes de phlébite, font instituer un traitement corticothérapique et anti-coagulant.

Le 15 septembre 1964, le malade est réhospitalisé à Lariboisière en grande défaillance cardiaque. Devant la gravité de cette insuffisance cardiaque, une intervention chirurgicale est discutée. On décide de poser une valve de Starr aortique.

Compte-rendu opératoire (Dr. J.P. BINET), le 22 octobre 1964 -

Préparation du creux inguinal. Dénudation de l'artère fémorale droite et de la saphène dans laquelle on introduit un cathéter qui remonte jusqu'à la veine cave inférieure.

Sternotomie médiane verticale. Ouverture corticale du péricarde. Enorme coeur battant lentement et dilatation portant essentiellement sur le ventricule gauche, véritablement monstrueux et se contractant avec une lenteur "majestueuse". L'aorte ascendante est volumineuse. Il existe un bon thrill à son niveau. Vu l'état du malade, la veine cave supérieure, la veine cave inférieure et l'aorte ascendante sont disséquées rapidement.

La circulation après héparinisation, est mise en route et l'aorte ascendante est clampée. Une sonde est passée dans le ventricule gauche. L'aorte est ouverte verticalement. On constate les lésions suivantes :

- il existe un anneau sigmoïdien petit,
- les valves sont complètement déformées, surtout la valve non coronaire qui a véritablement disparu,
- les autres valves, coronaires, sont certainement altérées; elles ont perdu leur dépoli et son altérées dans leur texture, mais surtout, elles sont non coalescentes, mutilées par un processus oslérien. Il n'y a pas d'autre solution que le remplacement total des valves.

On décide de placer une valve de Starr de petit calibre; en effet, l'anneau, contrairement à ce quon pouvait imaginer avant l'aortomie,est petit. La valve de Starr est fixée,selon la technique habituelle , à points séparés sans grande difficulté, après une canulation coronaire des deux artères, qui sera pratiquement fonctionnelle pendant toute la durée de l'intervention.

Cette fixation durera une heure vingt environ. Après purge de l'aorte, remplissage de l'aorte, la perfusion coronaire se rétablit. La défibrillation sera difficile; elle demandera une dizaine de décharges au moins. Lorsqu'elle sera installée, le rythme cardiaque sera normal, sinusal, la diastolique étant bonne, aux environs de 8 mmHg. Lorsque la C.E.C. est arrêtée, une hémorragie se produit au niveau de la suture aortique. Pendant quelque temps, on pense à un défaut de la suture. En fait, il ne s'agit nullement d'un vice chirurgical, mais d'un trouble de la coagulation. Pendant deux heures environ, on essaiera en vain de faire une hémostase soignée : tout saigne, le péricarde, l'aortotomie, le drainage de la pointe du ventricule. La coagulation semble cependant se faire dans les délais normaux : 7 minutes environ. Il s'agit plus vraisemblablement d'un trouble du premier temps de la coagulation.

Finalement, le malade est refermé avec les drainages habituels : deux drains intra-pleuraux droits, un rétro-sternal, un rétro-cardiaque.

Les suites opératoires immédiates sont très troublées. Dans la nuit qui suit l'intervention, le malade refait une hémorragie qui est finalement contrôlée par la cortisone, le P.P.S.B. et l'iniprol. Un encombrement bronchique imposera, le lendemain, une trachéotomie. Deux jours après l'opération, alors que l'on pensait la partie gagnée, le malade meurt brutalement.

ETUDE BACTERIOLOGIQUE -

MALADIE D'OSLER :

Les hémocultures, pratiquées les 8 et 9 Juin 1964, en milieu aérobie : bouillon et en gélose demi-molle de Reilly, prélevés avant tout traitement antibiotique, ont fourni une culture pure de streptocoque en milieu anaréobie. Les cultures sur ballon sont restées stériles.

Le Streptocoque isolé s'est avéré non groupable par la méthode de Lancefield, non hémolytique et non verdissant, à classer dans l'espèce Mitis.

Les nombreuses hémocultures faites ultérieurement, selon une technique identique, sont restées stériles.

L'action bactériostatique des antibiotiques, étudiée par la méthode de diffusion en gélose et des disques, a été confiée au laboratoire du Docteur CHABBERT à l'Institut Pasteur. Les résultats suivants furent constatés, l'inhibition du développement de la culture étant obtenue pour :

- pénicilline G = 0,06 no/ml.
- cloramphénicol = 7 mcg /ml
- auréomycine, terramycine, tétracycline = 3 mcg /ml.
- erythromycine = 0,1 mcg /ml.

Le germe résistait aux autres antibiotiques.

L'étude du pouvoir bactéricide, de l'association pénicilline - STREPtomycine, en milieu liquide, fut également confiée à l'Institut Pasteur. Les résultats obtenus sont les suivants :

Antibiotiques	6 ème heure	24 ème heure
Pénicilline I U.O. /ml	0,1	0,01
Pénicilline I U.O /ml + Streptomycine 10mcg/ml	0,01 - 0,1	0,01
Pénicilline 10U.O/ml	0,1	0,01
Pénicilline 10 U.O/ml + Streptomycine 10 mcg/ml	0,01 - 0,1	0,01
Streptomycine 10 mcg/ml	1 - 10	0,01 - 0,1

L'étude bactéricide d'autres associations d'antibiotiques fut faite dans le laboratoire du Professeur WORMS. Les antibiotiques utilisés furent : Pénicilline : 10 mcg, Streptomycune : 50 mcg. , Cloramphénicol : 15 mcg, Tétracycline : 5 mcg, et Erythromycine : 50 mcg. Toutes les associations contenant : Erythromycine, Tétracycline et Streptomycine ne laissaient pas de survivants.

L'association : Pénicilline + Erythromycine fut donc utilisée.

LE TYPHUS -

Toutes les études sérologiques furent confiées au Laboratoire des Rickettsioses de l'Institut Pasteur. De nombreuses micro-agglutinations sur lame furent faites avec le serum du malade, tout au long de sa maladie. En voici les résultats :

	10.VI.64	24.VI.64	3.VII.64	10.VII.64	25.IX.64
R. Prowaseki	++ 1/320	+- 1/320	++ 1/320 +- 1/1280	0	+ 1/320 +-1/640
R. CONORI	0	0	+- 1/160	0	+-1/160
R. Burneti	0	0	0	0	0
R. Mooseri	0	0	0	0	+-1/160

Au cours de l'intervention chirurgicale, ont été prélevés :
- un fragment de l'artère fémorale gauche,
- les valves sigmoïdes avec leurs végétations/

Les pièces opératoires ont été immédiatement portées dans des récipients stériles au Laboratoire du Professeur GIROUD, à l'Institut Pasteur. L'examen de l'artère fémorale, après coloration de STAMP et coloration de GIEMSA, n'a pas montré d'anomalie.

Les frottis, avec colorations identiques, faits à partir des valvules, ont mis en évidence :
- coloration de STAMP : éléments bacilliformes, courts en points;
- coloration de GIEMSA : éléments bacilliformes très fins.

L'inoculation d'un lapin, avec des fragments de l'artère fémorale, n'a pas donné de résultat.

L'inoculation d'un lapin, avec des fragments valvulaires, a fourni les renseignements suivants : en date du 29.XII.1964, le sérum du lapin agglutinait faiblement R. Mooseri au 1/20 ème et R. Conori également au 1/20 ème . Toutes les autres souches étaient négatives. Avant toute inoculation, le sérum de l'animal n'agglutinait aucune souche.

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE - (MM. BOUTEILLE, LEVADITI, IRIS)

L'autopsie du malade fut faite 48 heures après le décès, par le Docteur VERGER, du Centre Chirurgical Marie Lannelongue.

A l'ouverture de l'abdomen, la cavité péritonéale se montre remplie d'un liquide légèrement hémorragique.

Le foie est modérément augmenté de volume, la rate est énorme (4 fois son volume normal) et très dure à la palpation. Les veines du système porte semblent un peu dilatées. Les voies biliaires et le pancréas ne semblent pas modifiées. Le tube digestif apparaît normal.

La dissection du pédicule inguino-fémoral gauche retrouve une artère fémorale thrombosée, mais aucune formation anévrysmale n'est visible. Le bloc coeur-poumons est prélevé et remis, avant toute dissection au Laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital Lariboisière.

EXAMEN MACROSCOPIQUE DES PRELEVEMENTS;-

1) - Le COEUR -

- aspect extérieur: lisse, augmentation de volume importante, aux dépens du ventricule gauche. Largeur au niveau du sillon inter auriculo-ventriculaire : 12,5 cm.; hauteur de ce sillon à la pointe : 14 cm. - Dissection des coronaires : absence de thrombose - athérome modéré prédominant sur les premiers centimètres.
- ouverture des cavités : (aucune lésion d'endocardite n'est visible). Dilatation et hypertrophie des cavités gauches, épaisseur 2 cm. au milieu, 1,5 cm. au voisinage de la pointe.
  Orifice mitral : circonférence 11 cm. et absence d'anomalies valvulaires.
  Ventricule droit : non hypertrophié - Orifice triscupide : 13,5 cm. de circonférence.
  Orifice aortique : a subi une valvulectomie, présence d'une prothèse valvulaire solidement maintenue. La bille semble adhérer à l'anneau par l'intermédiaire d'un caillot.
  Orifice pulmonaire sain, de 8 cm. de circonférence.
- sections horizontales du coeur : on ne note pas d'infarctus récent; il existe quelques travées scléreuses sous-épicardiques extrêmement discrètes dans le ventricule gauche.

2) - Les POUMONS -

- Poumon droit

  Bronches encombrées par du mucus; exagération de la lobulation avec sclérose.

- Poumon gauche

  Mêmes altérations bronchiques; discrètes lésions de broncho-pneumonie.

3) - La RATE

Grosse rate congestive de 15 cm sur 10 cm. avec infractus.

4) - L'ENCEPHALE -

- aspect extérieur : normal; absence d'athérome des vaisseaux de la base
- section vertico-transversale des hémisphères.

Aucune anomalie macroscopique, à l'exception d'un discret piqueté congestif prédominant dans le centre ovale droit.

- tronc cérébral et cervelet : normaux.

EXAMEN MICROSCOPIQUE DES PRELEVEMENTS -

1) - L'ENCEPHALE (fragments de cerveau fixé par le liquide de Bouin).

Ce fragment d'encéphale comporte la corne d'Ammon; il est indemne de toute réaction inflammatoire ou vasculaire. On est frappé par :

- le nombre considérable de corps amyloïdes homogènes, inégaux, bruns à l'hémalum, distribués dans toute la zone prélevée et qui s'accompagnent de lipofuschine dans les grandes cellules neuro-ganglionnaires
- le caractère PAS + aussi bien des inclusions intra-cellulaires que des corps amyloïdes.

Au centre du prélèvement, un territoire vasculaire plus acidophile, mais non hémorragique, indique des signes de souffrance basculaire.

2) - LA RATE

Deux prélèvements sont examinés, tous deux sont le siège d'une congestion diffuse et surtout d'infarctus hémorragiques dont l'un est surinfecté.

3) - Les POUMONS

Deux prélèvements parenchymateux sont examinés :

- l'un est le siège d'alvéolite catarrale et leucocytaire diffuse,
- l'autre contient des plages d'oedème pulmonaire discrètement surinfecté avec alvéolite catarrale d'accompagnement.

Quatre fragments sont prélevés sur la région hilaire; aucune anomalie bronchique n'a été reconnue. L'artère pulmonaire et ses branches ont une intima épaissie et fibreuse. La lumière vasculaire est réduite de 10 % environ. Le parenchyme pulmonaire adjacent est le siège de lésions d'alvéolite catarrale.

4) - Le COEUR

Quatre prélèvements, dont le siège n'est pas précisé, ont été examinés.

A - les fibres myocardiques ne sont pas altérées mais parfois dissociées par un oedème interstitiel, ainsi que par une discrète sclérose relativement homogène.

Les artères, les artérioles et les veines intra-myocardiques sont normales.

Une artère coronaire épicardique est le siège d'un épaississement fibreux de l'intima, sans dépôts lipidiques, entraînant une oblitération de la lumière de 10 %

B) - les fibres myocardiques sont amincies, parfois atrophiques et dissociées par un tissu interstitiel lâche, contenant une population cellulaire dont la densité estanormale .

Les artères et les capillaires intra-myocardiques sont normaux. L'endocarde est normal.

Une artère coronaire épicardique est oblitérée à 50 % par des lésions d'athérosclérose au stade fibreux.

Il existe un dépôt fibrineux sur la surface du péricarde.

C) - discrète atrophie et dissociation des fibres myocardiques par un tissu interstitiel lâche contenant une infiltration cellulaire inflammatoire discrète.

Absence d'anomalies vasculaires.

Présence d'un dépôt fibrineux sur le péricarde.

D) - L'aspect du myocarde est sensiblement identique à celui du précédent.

Absence d'altération des vaisseaux myocardiques.

5) - VALVULES SIGMOIDES AORTIQUES -

Il s'agit d'un fragment prélevé lors de l'intervention. Il existe une calcification nodulaire siègeant vraisemblablement au niveau de l'insertion valvulaire.

La partie distale de la valve est constituée par un tissu fibreux irrégulier mais homogène. Sur les bords ulcérés s'insèrent des fragments fibrineux.

Les prélèvements cardiaques, valvulaires et pulmonaires ont été examinés à l'aide des colorations de Gram, Machiavello, Bleu de Hunna et Giemsa. La coloration de Gram sur le myocarde ventriculaire gauche ne met pas en évidence de micro-organisme. Sur le fragment valvulaire, dans un dépôt fibrineux, le ciment basophile et granuleux, peu colorable, contient des formations bactériennes Gram "+ indiscutables.

Par les autres colorations, aucun élément rickettsien n'a été mis en évidence dans les parois des artères coronaires, des veines intra-myocardiques, des artères pulmonaires (hilaires ou intra-parenchymateuses dans les valves pulmonaires, l'endocarde et la valve sigmoïde.

D I S C U S S I O N

Les analogies unissant notre observation à celles, groupées sous le titre "d'endocardites d'après-guerre", sont nombreuses. L'originalité de notre étude repose sur le parti pris de recherches bactériologiques visant à apporter la preuve de la responsabilité du typhus dans ces endocardites, par la mise en évidence de rickettsies vivantes dans les lésions valvulaires. Nous avons échoué dans cette tentative. Cependant, un certain nombre de particularités peuvent être dégagées de cette observation.

LES ANTECEDENTS DE TYPHUS EXANTHEMATIQUE -

Notre malade a contracté un typhus exanthématique en déportation : ce fait nous paraît certain à double titre.

Le séjour de deux ans en camp de concentration, dans les conditions d'hygiène et de promiscuité que l'on sait, où le typhus faisait des ravages. Notre malade a fait alors une fièvre éruptive s'accompagnant d'une très profonde altération de l'état général et de délire. Bien évidemment, les conditions mêmes que supportait M. D ... ne se prêtaient guère aux contrôles biologiques et la réaction de WEILL-FELIX n'a pas été faite.

A cet argument clinique, il faut ajouter une preuve sérologique. Sur les 5 études de la micro-agglutination sur lame, faites à l'Institut Pasteur, 4 prélèvements se sont avérés positifs pour R. Mooseri et R. Conori mais à des dilutions beaucoup plus faibles (phénomène de co-agglutination). L'existence même d'une séro-agglutination positive nous a dispensé de recourir au test de séro-protection ou à l'intra-dermo réaction.

L'ENDOCARDITE PRIMITIVE -

L'étude du passé pathologique de notre malade ne nous a pas permis de retrouver l'existence d'une affection connue comme pouvant déterminer des lésions d'endocardite durable.

LIAN avait examiné, juste avant la guerre, en 1938, Monsieur D. .... Ce cardiologue confirmait l'intégrité clinique du coeur, un instant mise en doute.

Nous savons d'ailleurs qu'à son retour de déportation le malade a subi de nombreux contrôles médicaux, qui n'ont jamais décélé d'anomalies cardiaques.

Le livret de réforme , constitué à cette époque, ne mentionne pas l'existence de lésions cardiaques orificielles.

L'atteinte cardiaque, constatée pour la première fois en Juin 1964, se résumait à une insuffisance acrtique importante mais isolée. Cette lésion aortique pure, avec mutilations valvulaires étendues, a été contrôlée par l'intervention chirurgicale. L'examen per-opératoire, ainsi que la vérification autopsique, ont permis d'affirmer l'intégrité des valves mitrales et des orifices des cavités droites.

Il est singulier que notre malade ait présenté,à l'examen clinique de son coeur, outre le souffle diastolique, un souffle systolique de pointe irradiant discrètement vers l'aisselle. Cette anomalie associée a fait dire à de nombreux cardiologues consultés, qu'il existait également une insuffisance mitrale. Une telle symptômatologie pseudo-mitrale - peut-être dûe à une distension de l'anneau, consécutive à la dilatation du ventricule gauche - est également soulignée par d'autres auteurs. (DONZELOT, PLANCHU, CAMELIN) et paraît appartenir aux endocardites mutilant l'appareil valvulaire aortique et entraînant une régurgitation aortique massive.

Anatomiquement, cette atteinte aortique paraît primitive. Les seules lésions constatées sont le fait de la greffe oslérienne. Il n'existait pas de nodule d'Aschoff, mais l'on sait qu'il est très rare de les rencontrer, même dans les cardites rhumatismales évolutives. Les examens histologiques n'ont pas permis de rattacher la cardiopathie à d'autres affections congénitales que l'on sait pouvoir parfois léser l'orifice aortique : maladie de Marfan, élastomhexie , Lupus erythémateux aigu disséminé, spondylarthrite ankylosante.

LA MALADIE D'OSLER -

La greffe bactérienne ne fait aucun doute; elle est responsable des destructions valvulaires et de l'insuffisance cardiaque.

L'hippocratisme digital, la splénomégalie et la fièvre ont permis de l'affirmer cliniquement.

La gravité des accidents évolutifs, vasculaires, soulignés par DONZELOT, se se retrouve dans notre observation :

- atteinte cérébrale diffuse et fugace, déterminant des déficits sensitifs et moteurs variés, récidivants et régressifs;

- thrombose de l'artère fémorale gauche superficielle, confirmée anatomiquement.

L'existence, chez notre malade, d'une bactériémie entretenue, à streptocoque mitis, différencie cette observation de celles de DONZELOT, où les hémocultures étaient négatives, sauf une.

Il s'agit bien d'une maladie d'Osler, greffée sur une lésion valvulaire aortique, jusque là méconnue. Cette endocardite bactérienne évoluait depuis plus de 6 mois quand nous avons vu ce malade pour la première fois. Ce long délai comporte en soi un très mauvais pronostic du fait de la gravité de l'insuffisance cardiaque.

Initialement, toutes les hémocultures en milieu anaérobie furent positives à un germe unique, un streptocoque mitis. Après l'institution du traitement, de nombreuses hémocultures de contrôle ont été faites : tous les ensemencements sont restés stériles.

Les études particulières que nous avons faites sur les valves prélevées, lors de l'intervention, nous ont permis d'observer un fait inhabituel mais cependant connu. En dépit de l'antibiothérapie adaptée et prolongée, de l'absence de tout signe infectieux, tant clinique que biologique, et même d'une corticothérapie d'une courte durée, les valves recélaient encore des colonies de germes, prenant la coloration de Gram, et de type streptocoque.

On voit mal, dans ces conditions, sur quels critères cliniques, biologiques, bactériologiques s'appuyer pour affirmer la stérilisation de la lésion. Un traitement antibiotique prolongé plus de 6 semaines, et adapté aux données de l'antibiogramme bactéricide, semble incapable de s'opposer à l'incarcération de germes dans les valves.

L'étude électrophorétique sur papier des protéines du plasma montrait une augmentation franche des gamma globulines. Ces modifications recoupent celles qu'avaient signalées DONZELOT et TRIAS DE BES.

LE TYPHUS EVOLUTIF -

Lorsqu'il nous a été donné d'observer ce malade, existait-il encore du matériel antigénique rickettsien vivant, évolutif ?

Monsieur D ... n'a pas eu d'éruption avant, ni au cours de son hospitalisation, rappelant l'exanthème typhique. Tous les signes cliniques observés peuvent aisément être rattachés à la seule maladie d'Osler. On peut cependant formuler une réserve au sujet des manifestations neurologiques. Il est probable,en raison de leur caractère disparate, fugace, régressif et récidivant, qu'il s'agisse de manifestations d'artérite cérébrale. La diffusion des lésions, que l'on est en droit d'imaginer en raison de la variabilité de leurs traductions cliniques, serait peut-

être plus en faveur de l'artériolite rickettsienne que d'accidents nerveux tels que l'on peut couramment en observer dans la maladie d'Osler.

Mais les preuves, en faveur d'une rickettsiose évolutive, sont surtout sérologiques.

Les séro-diagnostics furent positifs à des taux décroissants sous traitement antibiotique, pour se repositiver fortement au dernier examen.

Vingt ans après l'épisode infectieux que l'on peut raisonnablement rattacher à un typhus exanthématique, il subsistait des anticorps spécifiques, anti-R. Prowaseki, à des taux relativement élevés. D'après les différentes études sérologiques pratiquées, (NICOLAU), il est peu probable qu'un individu, vingt ans après la contamination, élabore spontanément, sans nouveau contage possible, des anticorps à de tels taux.

Les faibles variations des taux observés ne sont pas le fait de la résurgence de BRILL-ZINSSER, ni d'une simple réaction anamnestique. L'évolution clinique n'est pas du tout celle d'une maladie de BRILL-ZINSSER. L'évolution sérologique non plus. Nous n'avons pas observé l'apparition retardée ni l'élévation lente du taux des anticorps. La maladie de BRILL-ZINSSER est, par ailleurs, due à une Rickettsie vivante et semblable à la rickettsie responsable du typhus de primo-invasion; nous aurions pu la mettre en évidence par les diverses inoculations pratiquées.

Une réaction anamnestique n'est pas plus séduisante. On imagine mal un facteur déclenchant capable d'exalter à ce point la production des anticorps. Nous avons vu qu'une telle réaction anamnestique déterminait une élévation puis une chute rapides du taux des anticorps. Deux facteurs auraient pu produire une réaction anamnestique : la maladie d'Osler et le traitement antibiotique institué. Or, dès le premier examen, avant toute antibiothérapie, le taux des anticorps atteignait 1/320ème. Les variations des taux de ces mêmes anticorps baissèrent sous traitement pour se relever à la fin.

L'endocardite infectieuse évoluait depuis très longtemps au moment où fut pratiqué le premier examen sérologique. Si la maladie bactérienne avait été capable de déclencher une réaction anamnestique, il est très improbable que celle-ci soit encore apparente 6 mois après.

Peut-on, sur de simples constatations sérologiques, déduire,l'existence d'antigènes rickettsiens vivants ? Cela apparaît comme très vraisemblable.

ENDOCARDITE PRIMITIVE ET TYPHUS -

La mise en évidence de rickettsies dans les valves, ainsi que les anglais en avaient montré la possibilité pour R. Burneti, est l'argument déterminant pour affirmer la responsabilité du typhus dans certaines endocardites primitives. Encouragé par les résultats des remarquables travaux britanniques, nous avons tenté d'obtenir cette certitude bactériologique.

Une intervention chirurgicale de sauvetage était proposée pour essayer d'enrayer l'évolution d'une insuffisance cardiaque très menaçante. La mise en place d'une prothèse valvulaire nous a fourni l'occasion de prélever, du vivant du malade, et dans de bonnes conditions, des valves suspectes de lésions rickettsiennes.

Les recherches entreprises à partir de ces prélèvements ont échoué. Les fragments de valves étudiés ne contiennent pas de micro-organismes colorables par les réactions habituellement utilisées pour la recherche des rickettsies : coloration de MACHIAVELLO, STAMP, Bleu de HUNNA (LEVADITI, IRIS). Les seules anomalies constatées en dehors des lésions d'endocardite bactérienne fut la présence de cocci Gran + . //

Ainsi, l'étude très attentive des coupes de valves aortiques nous autorise à conclure que ces prélèvements ne recélaient pas de micro-organismes susceptibles de s'apparenter aux rickettsies.

L'inoculation des fragments valvulaires au lapin n'a pas déclenché de réaction pathologique particulière. Le sérum de l'animal, négatif avant l'inoculation, devint faiblement positif à l'encontre de deux antigènes rickettsiens : R. Mooseri et R. Conori. Quelle valeur attribuer à cette étrange constatation ? Un point certain doit être souligné, les valves prélevées ne contenaient pas de matériel antigénique assimilable à R. Prowaseki.

Le sérum de Monsieur D. ... n'a qu'inconstamment présenté, et à des taux très faibles, un pouvoir agglutinant à l'égard de R. Conori et de R. Mooseri. Or, les valves inoculées à l'animal d'expérience, se sont comportées comme si elles contenaient un faible pouvoir antigénique capable de faire apparaître des anticorps chez le lapin. Les taux d'agglutination anti-R. Connori et R. Mooseri, observés chez le lapin, sont très faibles. Dans ces conditions, nous formulons une hypothèse avec de grandes restrictions.

Les valves auraient bien contenu initialement un antigène vivant assimilable à R. Prowaseki, mais l'antibiothérapie prolongée en aurait modifié et la virulence et la constitution antigénique pour ne conserver qu'un faible pouvoir d'agglutination sur les groupes voisins de R. Conori et R. Mooseri. Cette hypothèse

s'appuie sur des faits analogues observés par GIROUD sur la souche rickettsienne isolée d'une résurgence de BRILL-ZINSSER. Dans cette observation, cet auteur avait vu la rickettsie isolée se modifier et modifier sa virulence ainsi que sa constitution antigénique après de nombreux passages sur le pou. Vingt ans après un typhus aigu, et malgré de fortes présomptions cliniques et sérologiques, il ne nous a pas été possible d'isoler une Rickettsie vivante des valves de notre malade.

Une très attentive étude anatomo-pathologique, faite à partir des prélèvements autopsiques ne devait pas nous apporter de renseignements plus importants. Il n'existe pas de lésions observées que l'on ne puisse attribuer à la maladie d'Osler qui, elle, est certaine. L'impossibilité de déceler, dans l'endocarde, un antigène rickettsien vivant, n'élimine pas la responsabilité de ce gros virus dans la constitution des lésions endocarditiques.

Le traitement antibiotique imposé par la maladie d'Osler , et notamment l'Erythromycine, ont pu stériliser d'éventuels foyers rickettsiens.

Il est possible que ces antibiotiques ou simplement le grand intervalle de temps séparant le typhus de primo-invasion de la complication cardiaque terminale, aient transformé ces rickettsies en une forme de résistance n'ayant pas les mêmes affinités tinctoriales ni le même pouvoir antigénique que la R. connue comme étant responsable de la maladie aigüe.

CONCLUSION -

Notre observation est celle d'une maladie d'Osler certaine à hémoculture positive, greffée sur une lésion aortique, en apparence primitive et survenant chez un ancien typhique conservant un taux élevé d'anticorps agglutinant R. Prowaseki.

Inspirés par les constatations des auteurs britanniques, nous avons tenté de résoudre le problème des rapports unissant le typhus exanthématique et les endocardites primitives, en espérant isoler une rickettsie vivante des lésions valvulaires aortiques.

Nos recherches ne permettent pas de conclure et aucune des hypothèses, avancées il y a quinze anq par DONZELOT, n'a reçu la confirmation que nous attendions.

Les liens, unissant le typhus exanthématique et les endocardites primitives, restent d'ordre statistique.

Les arguments reposant sur les commémoratifs, pour impressionnants qu'ils soient dans bon nombre d'observations comme dans la nôtre, ne peuvent introduire l'élément de certitude que l'on est en droit d'exiger.

La possibilité statistique qui nous fait attribuer au typhus exanthématique certaines lésions aortiques paraît encore plus forte si l'on envisage la rareté actuelle de ces formes. Cette rareté rejoint celle du typhus. Si l'hypothèse de DONZELOT était exacte, l'observation de telles endocardites primitives devrait diminuer ou disparaître , à mesure que l'on s'éloigne de la période d'"après-guerre".

Cette constatation semble se vérifier.

On ne peut pour autant infirmer la responsabilité des rickettsies dans certaines endocardites primitives, sous prétexte que la preuve bactériologique fait défaut.

Un rapprochement avec la maladie de Bouillaud peut être évoqué. L'étiologie streptococcique, dans la genèse des lésions cardiaques du rhumatisme articulaire aigü est très généralement acceptée. Dans cette maladie, pourtant d'observation courante, la preuve bactériologique n'existe que rarement. Le plus souvent, les arguments sont également d'ordre statistique et considèrent la fréquence de la précession des angines, ou sérologique avec élévation du taux des antistreptolysines. Le typhus pourrait ainsi créer des lésions valvulaires en déterminant directement l'incarcération de Rickettsies dans les valves, ou bien indirectement l'infection rickettsienne active, latente, voire étaeinte, pourrait favoriser une certaine fragilité de l'endocarde et éventuellement faire le lit d'une infection à germe banal, comme nous l'avons constaté dans notre observation.

Une seule observation, aux conclusions négatives, ne permet de conclure ni dans un sens ni dans l'autre.

Les multiplications des interventions chirurgicales, à coeur ouvert, autorisent, du vivant du malade, à recourir à des prélèvements valvulaires et permettent ainsi des études bactériologiques précises.

Les malades ayant une affection valvulaire aortique d'apparence primitive devraient, chaque fois que le contage semble plausible, avoir plusieurs contrôles sérologiques par la technique des micro-agglutinations de GIROUD. Le petit lot de ces malades ayant une sérologie positive et dont la gravité des destructions valvulaires impose l'ultime recours chirurgical offre le terrain d'élection pour mener de façon approfondie des recherches bactériologiques. Dans cette optique, il serait souhaitable de ne leur fournir, en pré-opératoire, qu'une antibiothérapie modérée et restreinte aux seules pénicillines et streptomycine dont on connaît l'inefficacité sur les rickettsies.

A l'inverse, s'il existe suffisamment d'arguments anamnestiques et sérologiques en faveur d'une rickettsie évolutive, il est préférable, en présence d'une endocardite primitive à hémoculture négative, d'utiliser des antibiotiques appartenant au groupe des cyclines.

— oOo —

C O N C L U S I O N S

Dans les années qui ont suivi la deuxième guerre mondiale, les auteurs français, à la suite de Donzelot, Kaufmann et Vernant, se sont interrogés sur les rapports de l'endocardite infectieuse subaigüe, d'apparence primitive avec le typhus exanthématique.

La raison d'envisager, de façon bien inattendue, à l'origine de cette affection cardiaque, le rôle (favorisant ou déterminant) d'une infection ricketsienne était tirée de l'étude des commémoratifs.

Cette variété clinique très particulière de la maladie d'Osler - caractérisée par sa survenue chez des sujets indemnes de toute lésion cardiaque préexistante, par l'atteinte habituelle de l'orifice aortique, par le caractère négatif des hénocultures et par sa résistance à la pénicillinothérapie - s'observait, en effet, dans la grande majorité des cas, tantôt chez d'anciens prisonniers ou déportés de guerre, tantôt chez les Nord-Africains. Or, il était une maladie à laquelle, les uns comme les autres avaient pu être exposés : le typhus exanthématique.

Les premières enquêtes menées dans ce sens donnaient des résultats concluants: nombre de malades avaient été atteints d'un typhus confirmé; dans la plupart des cas, le test de séroprotection cutanée, témoin dune rickettsiose ancienne se montrait positif. En revanche, le test d'évolutivité, tel qu'il est révélé par les épreuves d'agglutination avec le sérum du malade, était habituellement négatif.

Pour interpréter ces constatations, deux hypothèses pouvaient être proposées :

- ou bien, il s'agissait d'une endocardite proprement rickettsienne, les rickettsies passant, chez un ancien typhique, de l'état quiescent à l'état d'activité pour se localiser sur l'endocarde comme le fait une bactérie.

- Ou bien, des modifications histologiques, séquelles d'un typhus ancien (on sait que les lésions d'endothéliite des petits vaisseaux, atteignant notamment le myocarde, se rencontrent à la phase aigüe de la plupart des rickettsioses)

favorisaient l'implantation valvulaire de germes microbiens.. et peut-être leur incarcération, d'où le caractère habituellement négatif des hémocultures.

En faveur de la première hypothèse, la maladie de Brill-Zinsser n'apportait-elle pas la démonstration de la résurgence possible - après plusieurs années de latence - de l'infection rickettsienne ? Par contre, une réponse positive de la aéro-agglutination spécifique, constante dans la maladie de Brill, n'avait été, à de rares exceptions près, jamais rencontrée dans l'endocardite subaigüe.

En faveur de la seconde hypothèse, s'inscrivaient les très rares cas où, chez un ancien typhique atteint de cette variété d'endocardite, l'hémoculture donnait naissance à un streptocoque non hémolytique... (Les choses en étaient là lorsque, en 1960, les auteurs anglais ont rapporté quelques remarquables observations d'endocardite à R. Burneti, attestée par le taux très élevé des agglutinations sériques, le passage des rickettsies dans le sang circulant, et leur mise en évidence dans l'épaisseur des valves atteintes.

Ainsi, pour la première fois, l'éventualité d'une endocardite rickettsienne pouvait-elle être affirmée.

En fait, cette démonstration ne s'est, jusqu'à ce jour, appliquée qu'à la fièvre Q. Il faut retenir que les formes isolées en Angleterre diffèrent par de nombreux caractères de l'endocardite observée en France, chez les sujets atteints antérieurement d'un typhus historique. Au surplus ; l'agent de la Fièvre Q n'occupe-t-il pas une place à part dans le groupe des rickettsioses au point d'être le plus souvent décrit aujourd'hui sous le nom de Coxiella Burnetti ?

En ce qui concerne l'infection à R. Prowaseki, le problème est loin d'avoir trouvé sa solution.

Pour qu'on en juge, nous avons pris pour sujet de notre thèse, l'observation d'un ancien typhique atteint d'endocardite subaigüe primitive que nous avons pu soumettre à de nombreuses investigations cliniques, biologiques et anatomiques, sans qu'aucune d'entre elles nous ait apporté de certitude.

Sans doute, l'intervention déterminante d'un streptocoque non hémolytique a-t-elle été démontrée par des hémocultures en série at par la présence de cocci en chaînettes dans l'épaisseur des valvules. Mais la plupart de l'infection rickettsienne est restée en discussion . Le caractère positif (bien qu'à un degré modérément élevé) du séro-diagbostic à l'égard de R. Prowaseki témoignait en faveur d'une reprise évolutive de la maladie ancienne. L'apparition,dans le sang d'un cobaye inoculé avec un fragment de valvule, d'un faible taux d'agglutine à l'égard de R. Mooseri et R. Conori, était-elle suffisante pour affirmer la présence d'un antigène actif au sein de l'endocarde ? Il est difficile de conclure.

Il nous semble que les possibilités de la chirurgie cardiaque doivent ouvrir la voie à de nouvelles recherches. Au cas où des interventions seraient pratiquées chez des malades antérieurement atteints de typhus, c'est sur les pièces d'exérèse que les examens devraient être effectués : cultures sur les milieux usuels à la recherche de bactéries, recherche de formes L, et inoculation à l'animal dans le but de mettre en évidence un antigène rickettsien.

A D D E N D U M

Le Professeur SIGUIER, Médecin de l'Hôpital de la Pitié a bien voulu nous communiquer l'observation d'un de ses malades, observation qui se rapproche à bien des égards de celle qui a fait le sujet de cette thèse.

Les circonstances ne nous ont pas permis d'intégrer cette nouvelle observation dans le cadre de notre travail, aussi allons-nous en résumer brièvement les traits principaux.

OBSERVATION :

Monsieur N... est né en 1912 à Constantine. A l'âge de 2 ans, il contracte une poliomyélite dont il ne conservera que d'infimes séquelles à la jambe droite.

En 1925, le malade alors âgé de 13 ans fait une fièvre prolongée que l'on rapporte à une typhoïde. Cet épisode revêt à postériori une grande importance, car il est possible qu'il se soit en fait agi d'une infection rickettsienne de primo-invasion.

En 1929, une première poussée de maladie de Bouillaud à peu près abarticulaire est traitée par salicylothérapie. L'année suivante, le Docteur DONZELOT consulté confirme l'existence d'une endocardite, parle de roulement diastolique et d'un petit souffle associé d'interprétation délicate.

Monsieur N... qui n'accuse aucun trouble fonctionnel insiste pour accomplir son service militaire, puis participe à la guerre de 1939-45, sans dommage.

En 1955, un épisode fébrile sans autre manifestation clinique mais associé à la présence de streptocoques hémolytiques dans la gorge fait craindre une nouvelle poussée de maladie de Bouillaud. Le malade reçoit alors un traitement antibiotique : SPECILLINE et EXTENCILLINE, et subit une cure de CORTISONE. Les choses semblent rentrer dans l'ordre.

De 1956 à 1960, le malade fait des épisodes fébriles (une dizaine environ) des hémocultures sont alors faites, qui resteront stériles, le contrôle de la vitesse de sédimentation, de l'hémogramme, ainsi que du débit urinaire des hématies se révélera à plusieurs reprises sans anomalie.

En avril 1962, une nouvelle poussée fébrile entraîne l'hospitalisation de Monsieur N... dans le service du Professeur SIGUIER. On découvre alors une franche splénomégalie : la rate ferme, indolore, dépasse le rebord costal de trois travers de doigt. L'état général est bon, il n'existe ni éruption, ni faux-panari, ni hippocratisme digital. La fièvre est modérée subissant des oscillations.

L'auscultation cardiaque met en évidence une symptomatologie mitrale typique à type de rétrécissement apparemment pur et en rythme sinusal. La silhouette cardio-vasculaire est peu modifiée, mais on constate des calcifications mitrales à la radioscopie. L'électrocardiogramme ne montre qu'une hypertrophie auriculaire gauche.

De nombreuses hémocultures et hémo-ovocultures seront faites qui demeureront stériles.

Du 4 juin au 1er juillet 1962, devant ce qui semble être une maladie d'Osler à hémoculture négative, le malade est mis au traitement antibiotique. Il reçoit 50 millions de pénicilline par jour, par voie I.V. - 1 g de streptomycine et 2 g de tétracycline. L'apyrexie est obtenue, la rate diminue de volume pour n'être plus perçue qu'en inspiration forcée.

De nombreuses agglutinations des rickettsies seront faites. Les résultats sont consignés dans un tableau.

Le malade allant à nouveau bien mène une activité normale.

La fièvre réapparait en septembre 1965 et Monsieur N... est à nouveau hospitalisé chez le Professeur SIGUIER. La splénomégalie est nettement perceptible. Il n'existe aucun signe de diffusion viscérale de maladie d'Osler. Tous les vaisseaux sont perçus. L'examen cardiaque est identique à ce qu'il était 3 ans auparavant, à cela près qu'il semble bien y avoir un minime souffle diastolique. Des hémocultures sont négatives. Une hémo-ovoculture donnera naissance à un staphylocoque peu pathogène puisque Chapman positif, mais coagulase négatif. Le malade est alors mis à un traitement par la céphalo thin (Keflin) à raison de 6 g par jour, pendant 1 mois. Une fois de plus la fièvre s'amende et la rate diminue un peu de volume. Monsieur N... rentre chez lui le 13 décembre 1965.

Une nouvelle élévation thermique détermine son hospitalisation le 10 février 1966. Trois hémocultures sont à nouveau négatives. Une deuxième cure de Céphalotin est entreprise.

C'est alors qu'une décision opératoire est prise. Le malade sera commissurotomisé par le Professeur CABROL le 17 mars 1966.

COMPTE-RENDU OPERATOIRE :

RETRECISSEMENT MITRAL PUR, TRES SERRE, CALCIFIE, COMMISSUROTOMIE AU DILATATEUR.

- thoracotomie antéro-latérale gauche sous la 4 e côte.

Existence de quelques symphyses pneumo-péricardiques que l'on libère.

Poumon dense et mitral.

- Ouverture du péricarde en arrière du nerf phrénique gauche ?

Le coeur est peu augmenté de volume. L'oreillette gauche et l'auricule sont dilatés.

- Bourse sur l'auricule.

A l'ouverture de cette auricule, on découvre un caillot ancien, laminé, adhérent, on le libère, et la purge montre qu'il est prolongé dans l'oreillette par un très volumineux caillot, frais, d'environ 3 cm de diamètre.

On évacue tous ces caillots par purges successives.

- Toucher mitral : la face gauche de l'oreillette est tapissée par des caillots laminés, très adhérents que l'on évite de mobiliser. L'anneau mitral est de calibre normal.

Les valves sont très modifiées : elles sont épaissies, fibro-calcaires dans leur totalité. Le rétrécissement est serré, il admet juste la pulpe de l'index.

On agrandit un peu au doigt.

- Passage du dilatateur qui fend les 2 commissures pratiquement jusqu'à l'anneau en passant de chaque côté à travers de gros blocs fibro-calcaires d'environ 1 cm d'épaisseur.

L'orifice est ouvert maintenant à un doigt 3/4. Il existe une petite fuite mitrale, étalée et molle.

- Amputation du sommet de l'auricule pour biopsie.

Biopsie pulmonaire.

Surjet aller et retour sur l'auricule.

- Serrage de la bourse et ligature d'un lin 4 à la base de l'auricule.

Fermeture en étages au nylon sur un drain pleural inférieur.

- Surjet sur la peau.

- Pressions per-opératoires.

- Prélèvement d'un fragment d'auricule pour recherche de rickettsies.

- Prélèvement d'une autre portion de l'auricule pour examen anatomo-pathologique.

- Prélèvement de caillots pour culture bactériologique.

	Avant	Après
Calibre	Pulpe de l'index	1 doigt 3/4
Régurgitation	0	+
Calcification	++	++
Thrombose	++	+
Conclusion	+ Rétrécissement mitral pur très serré, calcifié, Commissurotomie large avec création d'une petite insuffisance mitrale.	

Les suites opératoires sont bonnes. Depuis son intervention l'état du malade est satisfaisant. Cependant il conserve une splénomégalie.

RESULTATS DES INOCULATIONS, DES PRELEVEMENTS OPERATOIRES :

Examen direct : des frottis d'endocarde colorés par les méthodes de Stamp permettent de distinguer des corpuscules rouges intra-cellulaires. Des éléments identiques sont retrouvés après coloration de MAY-GRUNWALD-GIENSA.

Inoculation :

- Souris inoculées par voie intra-nasale :

Les animaux sacrifiés au 7° jour présenteraient sur les pièces prélevées (parenchyme pulmonaire) de grosses masses rouges et des éléments bacilliformes épais visibles à l'aide de colorations habituelles.

Les animaux sacrifiés au 13° jour offraient les mêmes particularités de plus des corps ponctiformes étaient décelés dans les polynucléaires. Le fragment de poumon de cette souris a été inoculé par voie nasale à une autre souris sans résultat.

Les animaux sacrifiés au 28° jour présentaient de façon incontestable des anticorps contre Rickettsia Mooseri puisque les agglutinations donnaient les résultats suivants : R. MOOSERI : ++ 1/20
++ 1/40
++ 1/80

- Souris inoculées par voie péritonéale :

Les animaux sacrifiés au 20° jour ne présentaient aucune anomalie. Cependant l'étude des agglutinations à partir du sérum des souris inoculées par voie intra-péritonéale donnait les résultats suivants :

R. MOOSERI : + 1/20
+ 1/40
0 : 1/80

Toutes les agglutinations pour R. BURMETI étaient négatives.

Les agglutinations étudiées sur le sérum des souris inoculées par voie intra-péritonéale soumises à une corticothérapie et sacrifiées au 20° jour se montraient positives pour R. MOOSERI à la dilution du 1/20.

Un mérion (rongeur d'Afrique du Nord) également inoculé avec des fragments d'endocarde prélevés opératoirement était sacrifié au 30° jour. Son sérum agglutinait R. MOOSERI : + 1/20
+ 1/40
+ 1/80

Passages sur oeuf :

1er passage : embryon mort au 9° jour, présence possible d'éléments
2ème passage : embryon mort au 9° jour,
3ème passage : embryon mort au 12° jour,
4ème passage : pas de mort sauf un.

Culture sur milieu ordinaire :

Les cultures sur bouillon tamponné steptocoque ont été faites à partir des prélèvements opératoires :

n° 1 : endocarde : bacille pyocyanique
n° 2 : muscle pariétal : culture stérile
n° 3 : endocarde II : le bacille pyocyanique + bacille gram +
n° 4 : caillot intra-auriculaire : bacille pyocyanique

Les résultats de ces cultures en milieu ordinaire fournissent des éléments qui font inévitablement penser à l'intervention d'une souillure.

Etude anatomo-pathologique :

Elle a été effectuée par Madame le Docteur CALMETTES Anatomo-Pathologiste de la Pitié et portait sur deux prélèvements : biopsie de l'auricule gauche et biopsie pulmonaire.

Le fragment de poumon examiné est à la limite de la normale ; quelques artérioles y possèdent cependant une média un peu épaissie et un infiltrat lymphocytaire qui figure dans une petite zone de condensation rétractile.

L'auricule est très remanié : une cavité est partiellement obstruée par un caillot ancien organisé et les altérations des fibres myocardiques y sont considérables ; le péricarde est constitué d'un revêtement sérieux cubique dans la majeure partie de son étendue, doublé d'une mince zone scléreuse pouvant renfermer de minimes infiltrats lymphocytaires.

Le fragment donné comme endocarde comporte à la fois des zones d'endocarde épaissi et des fragments de caillots partiellement organisés.

Le caillot donné à examiner à part est d'allure récente.

Le fragment donné comme muscle pariétal : comporte d'une part, une zone en nécrose éosinophile qu'on semble pouvoir identifier des fibres musculaires, et, d'autre part, du tissu scléreux hyatin tandis que la partie centrale bordant une cavité renferme des ilots de lymphocytes développés autour de capillaires multiples à paroi épaisse, à endothélium presque cubique.

RESULTATS BACTERIOLOGIQUES ET SEROLOGIQUES

	R.PORWASEKI	R. MOOSERI	R.CONORI	R. BURNETI
15.5.62	+1/320	+ 1/180		
25.5.62	+1/640	+ 1/160	0	0
29.5.62	±1/1280	+ 1/160	0	0
22.6.62	+1/640	+ 1/160	0	0
6.7.62	+1/640	±1/160	0	0
20.7.62	+1/640	±1/320	0	0
26.7.62	0	0	0	0
6.9.62	±1/320	+ 1/160	0	0
3.64	0	+ 1/320	0	0
6.65	+1/2560	+1/640	Y_9 ± 1/640 H_{24}+ 1/640	0
7.65	0	+ 1/160	Y_9 + 1/160 H_{24} ±1/320	0
9.65	0	0	0	0
22.2.66	+ 1/1640	+ 1/320	0	± 1/80

DISCUSSION DE L'OBSERVATION :

Il s'agit donc d'un malade ayant longtemps vécu en Afrique du Nord dans une région d'endémie typhique. Dans les suites immédiates d'un épisode étiqueté crise de rhumatisme articulaire aigu on découvre un rétrécissement mitral. Ce malade a des activités normales pendant 25 ans. Puis à partir de 1955 vont se succéder des épisodes fébriles isolés, faisant craindre à chaque fois une reprise de la maladie rhumatismale ou une greffe bactérienne, sans que l'on puisse prouver l'un ou l'autre. Des contrôles sérologiques seront faits qui montreront la présence à peu près constante d'anticorps à des taux relativement élevés contre R. PROWASEKI et R. MOOSERI. Toutes les recherches bactériennes seront négatives, si l'on exclu une ovoculture positive à un staphylocoque d'ailleurs peu pathogène.

Cette observation s'éloigne des endocardites décrites sous le terme d'endocardites à hémoculture négative de l'après-guerre par quelques aspects. L'affection est relativement bien tolérée, il n'y a pas de signe de diffusion vasculaire, enfin la localisation mitrale paraît prédominante sinon exclusive. Enfin, cette endocardite n'apparait pas comme primitive puisqu'à de nombreuses reprises on a évoqué le diagnostic de maladie de Bouillaud.

La négativité tenace des hémocultures, l'existence d'agglutinations positives pour 2 groupes voisins de Rickettsies nous a fait entreprendre les mêmes recherches que celles qui avaient précédemment été pratiquées dans le cas de notre 1° observation.

D'après les résultats obtenus, un argument négatif parait s'imposer : les ovocultures étant négatives l'endocarde du malade ne contenait pas l'élément bactérien. Par contre, il parait indubitable que le matériel prélevé opératoirement avait un pouvoir antigénique actif capable de déclencher l'apparition d'anticorps à des taux importants chez la souris et le mérion.

Sans pouvoir formellement incriminer les rickettsies comme étant responsables des épisodes fébriles de ce malade, il semble raisonnable d'affirmer d'une part que ce malade a contracté une rickettsiose dans ses antécédents, et qu'il conserve d'autre part à l'état vivant, un antigène rickettsien, instable, fragile et qui sous la double influence du temps et des antibiotiques s'est modifié. L'antigène injecté n'entraînant finalement que l'apparition d'anticorps contre Rickettsia Mooseri.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Vu, le Président de Thèse :

Professeur R. WORMS

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABRIKOSOF, A, 1

Pathological anatomy of typhus
Sov. Med. N° 23-24, P.8 - 1941.

Abstracted, Trop. Dis. Bull. 40, 764, 1943

2 - ALLEN, A.C. ; SPITZ , S ;

A comparative study of the pathology of scrub typhus (Tsutsugamushi Disease) and other Rickettsial Diseases.

Am. J. Path. 21, 603, 1945.

3 - ANDREWS, P, S. MARMION, B.P.

Morbid anatomical and bactériological findings in a patient with endocarditis.

Brit. Med. J. 14 Nov. 59 - 983 - 88.

4 - ASCHENBRENNER , R.

Die Herz und Kreislaufstörungen beim Fleckfieber und ihre Behandlung.

Klin. Wchnschr. 22, 1, 1943

5 - ASCHOFF, L.

Uber anatomische Befunde bein Fleckfieber
Med. Klin. 11 798, 1915

6 - BASILE, R., BASILE R, C. VENTURINI, A.

Quelques considérations sur l'endocardite infectieuse subaigüe à hémoculture négatives.
Sem. Hop. Paris 1952,28, 1425 - 27

7 - BAYLET, R. , KIRSCH, P. MAROUBY.

Place des Rickettsies dans la pathologie cardio-vasculaires en Afrique de l'Ouest.
Méd. Afrique Noire - Dakar 1961 8, 5, 89

8 - BAYLON, H. BLOCH, F. GIROUD, P., COUMEL, H.

Au sujet des manifestations cardio-vasculaires des rickettsioses et de leur évolutivité.
Bull. et Mém. Soc. Médic. Hop. Paris 1952 - 68, 1 - 2, 67 - 79/

9 - BERNARD, R.

Les troubles circulatoires dans le Typhus exanthématique
Thèse PARIS 1918-19, n° 275.

10 - BERNARD, J.G., GIROUD, MASBERNARD, A.

Artérites juvéniles et rickettsioses
Rapport au IIIe Congrès international d'Angéiologie, San Remo 24-28/9/58.
Angéologie, 1958, n° 5, 6, 9 à 16, 11 à 16.

11 - BERNARD, J.G.; GIROUD, P.; LAABAN, J.; MASBERNARD, A.

Une observation de thrombo-angéite oblitérante à R. Prowaseki
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1959 - 75 634 - 38

12 - BERNARD, J.G.; OUGIER, J; LAVERDANT, Ch.; FOURCADE, J.P.

L'infarctus du myocarde du jeune adulte
Arch. des Mal. du Coeur 1961 53, 8, 890-99

13 - BERNARD, J.G.; OUGIER, J.; DUBOUREAU , L.; H; BENZENOU, A.

Aspects cliniques et étiologiques des artérites juvéniles.
Arch. des Mal. du Coeur 1962 54, 926.

14 - BERNARD, J.G.

Rapport sur les complications vasculaires des rickettsioses de l'adulte jeune.
Bull. Soc. Pathol. Exot. Juillet-Août 63 56, 4, 758-93

15 - BERROCHE, L.

Réactions de microagglutination des rickettsies et réactions de déviations . .
du complément.
Bull. Soc. Pathol. Exot. Juillet-Août 63 56, 4, 672-84

16 - BETT, E.A.

Rhumatic heart, disease in Northen Nigeria
Tr; R. Soc. Trop. Med. Hyg. London 1956, 50, 6, 587-92

17 - BINGOLD, K; BALDERMANN, M.
Neue Gesichtsfunke sur Klinik und Therapie der Subakuten Bakterieffen
Endocarditis
Arztliche Wochenschrift - 6 Jahrg. Heft 45 1951 1070è71

18 - BINGOLD, K; TRUMMERT, W.

Zur heutigen Therapie und Prognose der Endocarditis lenta
Die Medizinische, 1952, n° 35.

19 - An unusual case of Endocarditis demonstrated at the Postgraduate Medical
School of London
British Med, J.; Août 63 27 1143 - 7

20 - BROUET, G. CHRETIEN, J. CONSTANS P.

Complications cardio-vasculaires des rickettsioses
France Med. 1962, 25, 317

21 - BURCH, G. E.; DE PASQUALE B.P.

Viral Endocarditis
Amer Heart. J.; 67 721 - 23n 1964

22 - BURKHARDT, R.

Endocarditis lenta : Reaktive Retikulose ?
Dtsch Med. Wochr; 1952 77 1482

23 - CAMELIN, GARNUNG, VIGNEAU, FORESTIER

Les sigmoïdites aortiques infectieuses malignes à hémocultures négatives
pénicillino résistantes
Presse Med. 1947 55 870

24 - CASTANEDA, M.R.

Antigenic relationship between Proteus OX19 and typhus richettsia - II Study of common antigenic factor
J. Exper. Med. 60, 119-25 1934.

25 - CASTORINA, S.

La conformissione Sell' apparato cardiovascolare nelle Richettsiosi.
Acta Med. Iralica Dec. 1957, 12, 401 - 11

26 - CATTAN, R. CARASSO, R. FRUMUSAN, P. COTTONI, P., WEILL-PAGE, J.C.

Endocardite infectieuse et typhus exanthématique; à propos de deux cas nouveaux traités par l'auréomycine.
Bull. et Mem; de la Soc. Med. Hop. Paris 1950 66 , 1473 -79

27 - CAUVIN; TASQUE, P.; LANGUILLON

Endocardite infectieuse subaigüe primitive et Rickettsioses
Guérison rapide par la rovamycune
Bull. Soc. Path. Exot. Sept. Oct. 56, 49, 5, 786-9

28 - CHAMBON

Endocardite maligne primitive à évolution lente
Thèse Paris 1928.

29 - CHARMOT, G.; MAFART, Y; ANDRE, L; J; DUCLOUX, M.; BOUCHEAU, P.

Recherche délibérée de l'origine rickettsienne possible dans des coronarites et des artérites observées en milieu militaire.
Bull. soc. Path. Exot. 1964 - 57, 3, 367, 10.

30 - CHIARI, H.

Zur pathologischen Anatomie der Fleckfieber
Wien. Klin. Wchnschr. 55, 946 - 1942.

31 - COMTE, H.; MARTIN, L.;A.; OURADOU, J.

A propos de 4é cas d'artérite dite juvénile
Arch. inst. Pasteur du Maroc. 1960, 6, n° 1, 85 - 102

32 - CONSTANTINESCU; ZAVATE; DOGARU, TEPES;

Aspects cliniques et sérologiques du typhus sporadique de récidive et comparativement du typhus de primo-infection.
Rev. Roumaine d'inframicrobiol. 1964, I, 2, 135-- 40.

33 - CONSTANTINESCU, N.; ZAVATE, O.; DOGARU, M.; TEPES, O.; FRANCHE, M.; MICU, I.

Recherche sur les récidives dans le typhus exanthématique.
Aspects épidémiologiques comparatifs sur le typhus de récidive et de primo-infection.
Revue Roumaine d'inframicrobiol. 1964 , 1, 1 , 19 - 25.

34 - CONSTANTINESCU; ZAVATE, DOGARU, TEPES

L'état de rickettsiémie dans le typhus sporadique de primo-infection et de récidive.
Rev. Roumaine d'inframicrobiol 1964, 1, 2, 165 - 71

35 - CONSTANTINESCU, N.; FRANCHE, M.; ZAVATE, O.; MICU I.

Etude comparative des récidives et des primo-infections dans le typhus exanthématique
Presse Med. 73, 14, 771 - 75 - 20 Mars 1965.

36 - DANIELOPOLU, D.

Les troubles cardio-vasculaires dans le typhus exanthématique. Leur traitement par le strophantus et l'adrénaline.
Arch. Mal. Coeur. 1917, 10, 571 - 88.

37 - DANIELOPOLU, D.; LUPU, N.; NICOLAU, C.; PETRESCO

Le coeur dans le typhus exanthématique
Commun. au XIXe Congrès Fr. de Médecine. Paris, 1924, 4, 41.

38 - DANIELOPOLU, D.; LUPU, N.;G.; GRACINU, E.; PETRESCO, M.

L'appareil cardio-vasculaire dans le typhus exanthématique
Bull. Acad. Med. Roumanie, 1, 420, 1936.

39 - DAUPHIN, G.

Résurgences cardio-vasculaires des Rickettsioses
Act. Cardiol. Angeiol. Int. 1942, 2, 4, 325.

40 - DEBRY, G.; FOLIQUET, J.;M.; DEBEVER,, J.

Résultats d'une enquête sérologique et clinique sur les rickettsioses Commentaires statistiques.
Sem. Hôp. Paris - 8 - 2 - 62 - 38, 8, 474 - 80

41 - DELANOE, G.

Sur le rôle des Rickettsioses atypiques ou méconnues dans la pathologie vasculaire (à propos de 2 observations faites à Royat).
Arch. Mal. Coeur. 56, 205, (Févr. 63).

42 - DELANOE G.; MARTIN, L.; CHIAVERINI, C.

Sur le rôle des Rickettsioses atypiques ou méconnues dans la pathologie cardiaque (à propos de 54 observations).
Bull. Soc. Path. Exot. Nov., Déc., 61, 54, 6, 1290 - 307

43 - DELANOE, G.

Rockettsioses et affections cardio-vasculaires (à propos de 13 observations dont 12 cardiopathies).
Bull. Soc. Path. Exot. 53, 2, 216 - 41

44 - DELANOE, G.

Rickettsioses et affections cardio-vasculaires
Maroc - Médical. 39, 420, mai 1960.523 - 38

45 - DIAZ.J.; ARJONA, E.; ALESON; ORTIZ DE LANDAZURI, E.; LOPEZ,G.

Endocarditis abacteriana subagueda
Revue Cl. Esp. 15 Février 32, 3, 151 - 172

46 - DONZELOT, E.; KAUFMANN, H.

L'endocardite subaigüe d'apparence primitive : complication tardive du typhus exanthématique
Bull. Acad. Med. 134, 55, 1950

47 - DONZELOT, E.; KAUFMANN, H.; VERNANT,P.

L'endocardite infectieuse subaigüe primitive; ses rapports avec le typhus exanthématique.
Bull. et Mém. de la Soc. Med. Hôp. Paris 1950, 66, 379.

48 - DONZELOT, E.; KAUFMANN; ESCALLE.

Sur la forme à hémoculture négative de la maladie d'Osler
Sem. Hôp. Paris, 21 Juin 1947, 1508-13.

49 - DURAN, C.M..

Histopatologia des las lesiones del tifo exantematico-primera investigacion necha en Guatemala
Bol. Offic. San-Panama 23, 791, 1944
Abstracted Trop. Dis. Bull. 42, 458 - 1945.

50 - EDINGTON, G.M.

Cardiovascular Disease as a cause of death in the Gold Coast African
Tr. R. Soc. Trop. N. Hyg. London 1954, 48, 5, 419, - 25.

51 - EVANS, A.D.; POWELL, D.E.B.; BURRELL, C.D.

Fatal endocarditis associated with Q Fever
Lancet. 25 Avril 59, 684 - 5

52 - FALIVESAC, J.; KOSUTIC, Z.; STAHULZAK, D.; VESENPAK-HIRPAN, J.

Pjegavac ili brillova bolest - dipagnosticki problem
Lipecnicki vjesnick. Zagreb, 62, 84, 10, 995 - 1010

53 - FAURE, P.

Phénonènes vasculaires dans le typhus. Vasodilatation. Tension artérielle. Symptomatologie et pathogénie.
Thèse Lyon 1920 n° 158

54 - FAURE

Endocardite infectieuse et typhus exanthématique.
J. de Méd. de Bordeaux, 1952, 129, 840.

55 - FERGUSON, I.C.; CRAIK, J.E.; GRIST, N.R.

Clinical, Virological and Pathological Findings in a fatal case of Q. Fever Endocarditis.
Brit. J.; Clin. Path. mai 1962, 15, 3, 235 - 41.

56 - FISCHER, L.; GERMER, W.D.

Behandlungsergebnisse bei Endocarditis lenta.
Med. Klin. 1951, 46, 389.

57 - FLASCHMANN, H.; FLACKSMANN, K.

Herz und Gefässe bei Q. Fieber
Schwaiz. Med. Woch. Dec. 63, 93, 52, 1842 - 7.

58 - FOLIGUET, J.M.

De l'interprétation à donner au sérodiagnostic des rickettsioses par la technique de micro-agglutination de P. GIROUD, en particulier, chez les vaccinés récents et anciens.
Bull. Soc. Path. Exot. Paris, 1960, 53, 1, 72 - 82.

59 - FOLIGUET, J.M.

Le laboratoire des Rickettsioses
La Sem. Hôp. Paris, 8 Février 1962, 38, 8, 457 - 67

60 - FOLIGUET, J.M.; DEBEVER, J.; DEBRY, G.

Spécificité et sensibilité de la réaction de micro-agglutination rickettsies sur lame de P. GIROUD.
Sem. Hôp. Paris, 8 Fev. 1962, 38, 8, 467 - 74.

61 - FOLIGUET, J.M.

Méthodes et Techniques
Bul. Soc. Path. Exot. Juillet-Aoput 63, 56, 4, 660, - 72.

62 - FRAENKEL, E.

Contributin à l'anatomie pathologique du typhus exanthématique
Münch. Med. Wochschitt. 68, 5/8/21
Presse médicale 29, 1008 - 1921 (analyse).

63 - GAQUIERE, A.; SARRAZIN, G.; BRAS, R.

Une observation d'insuffisance cardiaque à rickettsia noosori.
Arch. Mal. Coeur et Vaisseaux. 58, 6 Juin 65, 845 - 53

64 - GARRETON; SILVA, A.; HERVE, L.; DEL SOLAR, A.

Les altérations de l'électrocardiogramme au cours du typhus exanthématique.
Arch. Coeur 1935, 28, 266 - 82.

65 - GILBERT, A.; COURY, A.

La thromboangéite oblitérante
Paris-Médical, 1er Juillet 1922, 13.

66 - GILBERT-DREYFUS; ZARACHOWITCH, M.; STERBOUL, J.

Séquelles d'artérite oblitérante d'origine typho-exanthématique.
Amélioration spectaculaire sous l'influence de la perfusion intra-veineuse de NaCl en solution hypertonique.
Bull. Mem. de la Soc. Med. Hôp. Paris 1964, 62, 359

67 - GIROUD, P. ; COUZIGOU, J.; ROGER, F.; DUMAS, N.

Syndrone d'encephalo-myocardite avec hyperthermie répondant à un antigène à la limite des rickettsies, à côté du groupe de la psittachose.
Soc. Path. Exot. 1954, 47, 640.

68 - GIROUD, P.
Enseignements donnés par le typhus évoluant, ou n'évoluant pas chez des sujets en famine. Incubations prolongées, résurgences et apparition de lésions cardio-vasculaires.
Rev. Med. Franç. 1955, 36, 1, 87.

69 - GIROUD, P.; DEPARIS, M.; SARRAZIN, A.; ARDAILLOU, A.

Etude clinique, épidémiologique et biologique des rickettsioses et des néorickettsioses en France. A propos de 7 observations.

Sem. Hôp. de Paris, 32, 60, 368.

70 - GIROUD, P.; PFISTER, R.

Réactions biologiques, tests spécifiques permettant le diagnostic des atteintes vasculaires dues à des rickettsies ou à des éléments à leur limite.
Presse Med. Mai 57, 65, 43, 1019.

71 - GIROUD, P.; MICHON, P.; PERNOT, C.; LARCAN, A.; STREIFF, F.

Sigmoïdites aortiques avec réaction d'agglutination positive pour le typhus murin.
XXXIe Congrès Français de Médecine de Paris, Oct. 1957.

72 - GIROUD, P.; LEGAC, P.

Le rôle des rickettsies et des néorickettsies dans la pathologie vasculaire.
Médecin et Hygiène. Genève 1959, 17, 443, 561.

73 - GIROUD, P.; BERNARD, J.G.; MASBERNARD, A.

Les rickettsioses dans le déterminisme des artérites juvéniles.
Bull. Soc. Med. Mil. Fr. Fév. 59

74 - GIROUD, P.

Lésions vasculaires des rickettsioses et des néorickettsioses.
Maroc Médical, 1959, 407, 38, 570.

75 - GIROUD, P.; LEGAC, P.

L'insuffisance cardiaque aigüe au cours des rickettsioses.
Bull. Soc. Path. Exo. 1960, 53, 20; 24.

76 - GIROUD, P. LEGEAC, P.

L'infarctus du myocarde peut être une complication des rickettsioses , des néorickettsioses ou des affections du groupe psittachose.
Médecine et Hygiène , Genève 1960, 18, 277, 79.

77 - GIROUD, P.; CAPPONI.M.; DUMAS, N.

Réactions allergiques et rickettsioses
Revue Fr. d'Allergie, 2, avril-juin 61.

78 - GIROUD, P.; CAPPONI, M.

Les rickettsioses : Généralités.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale : Maladies infectieuses
8077 G 10' - 1 - 6 Juillet 1963.

79 - GIROUD, P.; CAPPONI, M.; DUMAS, N.

De la maladie inapparente ou latente aux maladies atypiques et aux maladies classiques.
Bull. Soc. Pathol. Exot. Juillet-Août 63, 56, 4, 793 - 803

80 - GIROUD, P.

Réunion d'information sur les rickettsioses et leurs complications vasculaires. Paris 12 - X - 63
Presse médicale, 71, 42, 1993, 94.

81 - GIROUD, P.; CAPPONI, M.

La fièvre Q ou maladie de Derrick et Burnet.
Edit. Médicales Flammarion Paris 1966, 1 vol.

82 - GONON , M.

Contribution à l'étude des cardiopathie en milieu africain.
Thèse Bordeaux 1955

83 - GOODMANN, C.

Thrombo angeitis obliterans and typhus ; evidence of etiologic relationship

ARCH. Surg. 1937, 35, 1126.

84 - GOODMANN, C.
Thromboarteritis obliterans and typhus
J. Mt. Sinaï, 1941, 7, 391.

85 - GOURION, E.; MONDON, H.; MARCOU, H.; LAHILLONNF, P.

Un cas de phlébite du membre inférieur au cours du typhus endémique bénin.
Bull. Soc. Path. Exot. 31, 335, 1938.

86 - GRAVES, R.J.

Leçons de clinique médicale (Traduit et annoté par le Dr. JACCOUD).
T I, 1 vol. Paris 1863.

87 - GRIST - N.R.

Complications cardio-vasculaires dues à la fièvre Q et autres rickettsioses
Bull. Soc. Pathol. Exot. Juillet-Août 63, 56, 4, 684 - 90

88 - GZELJ L, O.

Zweimaliges Q - Fieber, chronisches Q - Fieber, Q-Fieber-Myocarditis und Endocarditis.
Schweiz. Med. Woch. Oct. 62, 92, 40, 1219 - 22

89 - HUEBNER, R.J.; JELLISON, W.L.; BECK, M.D.

Cité par MARMION
Ann. Int. Med. 30, 495 - 1940.

90 - HUECK, W.

Die Bedeutung der Histologie für die Diagnose des Fleckfiebers
München Mdd Wchnschr. 82, 113, 1942.

91 - ILIESCU, C.C.; RADESCU, R.

Some Data on the Role of germs belonging to the Rickettsia and Pararickettsia groups in the aetiology of certain cardio-vascular Affections
Rumanian Med. Rev. 1962. 6, 3, 35 - 40

92 - JIMENEZ DIAZ, C.; ARFONA, E.; ALIS, J.M.; ORTIZ DE LANDAZURI, E., LOPEZ GARCIA,E.

Endocarditis abacteriana subaguda
Revue Cli; Espan. 1949, 32, 151

93 - JOUVE, X.

Les Endocardites malignes prolongées
1 volume Paris Masson 1936.

94 - KARSNER, H.T.

Pathology of epidemic typhus
A.M.A. Archives of pathology Oct. 53, 56, 397 - 435
Nov. 53, 56, 512 - 553

95 - KAUFFMANN, H.

L'endocardite infectieuse à hémoculture négative
Le Progrès Medic. 1954, 82, 3.

96 - KISZELNIK, D.
Maladie de Bueger et typhus exanthématique inapparent
Thèse Paris 1933.

97 - KORDOVA, N.; REHACEK, J.

Microscopic Examination of the organs of Ticks infected with Rickettsia Prowaseki.
Acta Virologica. Prague Sept. 1964, 8, nº 5, 465 - 9

97 - LAMOTTE, M.; LABROUSSE, ROZENBAUM, H.; NORMAND, J-P.

Myopéricardite avec rechute liée au typhus murin.
Sem. Hôp. Paris , 1965, 41, 518.

99 - LAURENTIUS, P.

Uber Kreislaufbefunde bei Fleckfieber
Deutsche Med. Wchnschr. 68, 1, 187, 1942.

100 - LEMIERRE, A.; REILLY, J.; MORIN, M.; ALISON.

Sur un cas d'endocardite maligne lente, avec hémocultures négatives, traité sans succès par la pénicilline. Constatations anatomo-pathologiques et bactériologiques.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1964, 62, 493,-96.

101 - LERNER, P.I.; WEINSTEIN, L.

Infective endocarditis in the antibiotic era.
N. Engl. J. Med. 274, 4, 199 - 207 - 1966
5, 259 - 266
6, 323 - 332.

102 - LEVINE, H.D.

Pathologic Study of 31 cases of scrub Typhus with expecial reference to the cardio-vascular system.
American Heart. J. 1946, 31, 314.

103 - LI; TSAI-LIEN; CHU; YU-LUNG; KENG; WEN-CHIN; CH'EN; K'O-CHUNG; HSU; CHEN CH'NAN

Use of haenagglutination Test in clinical Diagnostis of Typhus Fever
Chinese Med. J. ; Peking Aug. 1964, 83, nº 8, 541 - 4.

104 - LIKOFF, W.

Changes in cardio-vascular systen in scrub Typhus in early convalescence
Amer. J. Med. Sci. 1946, 211, 694.

105 - Mc IVER, MARGOT.

A case of Q fever Endocarditis
Med. J. Australia Sept. 62, 2 10, 379,-80

106 - MARMION, B.P.

Latency and rickettsial infections
Proceedings of the 6th international Congresses on tropical medicina and malaria.
Vol. V, Sept. 5 - 13, 1958.

107 - MARMION, B.P.; HIGGINS, F.E.; BRIDGES, J.B.; EDWARDS, A.T.

A case of subacute Rickettsial Endocarditis, with a survey of cardiac patients for this infection.
Brit. Med. J. 1960, Oct. 29, 1264 - 7.

108 - MARMION, B.P.

Subacute Rickettsial Endocarditis : an unusual complication of Q. Fever.
J. Hyg. Epidemiol. Microbiol & Immunol. 1962, 6, 1, 79 - 84

109 - MARTIN, J.F.; PLANCHU, M.

Contribution à l'étude des lésions histologiques du typhus exanthématique
J.M. de Lyon, Fév. 1947, -(651), 147 - 151.

110 - MARTIN, M.; BEZON, A.

Cardite primitive aigüe, curable à Rickettsia Prowaseki.
Presse Médicale, 1960, 68, 32, 1253 - 54?

111 - MARTIN, M.; BEZON, A.

Incidence des Rickettsioses en milieu hospitalier militaire. (Point de vue du clinicien sur des contrôles sérologiques intéressant 60 malades).
Marseille Med. 98, 4, 1961, 293 - 325.

112 - MARTIN, M.. CABANES, L.

Artérite oblitérante aigüe du membre inférieur au décours d'un scrub Typhus.
Méd. Trop. Marseille Sept-Oct. 61, 21, 5, 597 - 8

113 - MARTY, J.; RENNER, R.; RISPE, R.; BOUVET, B.; NAVARANNE, P.; MOLLARET, J.

Thrombose-artérite oblitérante diffuse rickettsienne.
Bull. et Mem. de la Soc. Med. Hôp. Paris, 1955, 71, 176

114 - MEGAW, J/W.D.

Commentaires
Trop. Disp. Bull. 1950. 47, 972.

115 - MELNOTTE, P.; FOLIGUET, J.M.

Actualité des Rickettsioses
Rev. Hyg. Med. Soc. 1960, 8, 3, 298 - 305

116 - MELNOTTE, P.

Le Laboratoire des Rickettsioses.
Bull. Soc. Pathol. Exot. Juillet-Août 1963; 56, 4, 655 - 60

117 - MELNOTTE, P.; FOLIGUET, J.M.

Les Rickettsioses - Considérations générales
Maroc Medical, 40, 436 - 1961.

118 - MERLIHOT, J.; CHIPPAUX, C.; MARTIN, M.; SAMBUCY, E.

Rickettsioses et manifestations cardio-vasculaires tardives. A propos d'une observation.
Med. Trop. Marseille Nov - Déc. 62, 22, 6, 684, - 90.

119 - MICHON, P.; GIROUD, P.; PERNOT, C.; LARCAN, A., STREIFF, F.

Sigmoïdites aortiques avec réactions d'agglutination positives au typhus murin.
XXXI° Congrès Français de Médecine, PARIS 1957.
Masson Editeur, Paris p. 152 - 158.

120 - MICHON, P.; GIROUD, P.; BERNARD, J.G.; MATHIEU, L.; LARCAN, A.; HURIET

Rickettsioses et affections cardio-vasculaires. A propos de 27 observations.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1959, 75, 23, - 32.

121 - MICHON, P.; GIROUD, P.; LARCAN, A.; STREIFF, J.

Thrombose aréiolaires avec gangrènes consécutives au cours d'une fièvre Q mortelle.
Presse Med. 1958, 66, 2031.

122 - MICHON P.

Intérêt du sérodiagnostic des rickettsioses au cours d'accidents vasculaires.
Bull. Acad. Nat. Med. 1958 , 142, n°11, 12, 354 - 60

123 - MIKOLAPCZYK, E.; FRYSIN, C.; WOJCIECHOWSKI, E.

Thermal inactivation of the toxic and haemolytic Activity of typhus Fever Rickettsiae.
Ne. Dosw-i Mikrob. Warsaw, 1964, 16, n° 3, 217 - 26

124 - MOGER, C.

Endocardites infectieuses aortiques primitives et abactériéniques .
Thèse Lyon, 1948.

125 - MOORE, H.S.
Electrocardiograms in Tick Typhus
East African Med. J. Déc. 63, 40 , 12, 618- 22.

126 - MORIN, M.; LAFON, J.; GRAVELEAU, J.; DELAVEAU, P.

Sur 30 cas d'endocardite bactérienne
XXXIe Congrès Français de Médecine Paris 1957.
Masson - Editeur Paris p. 195 - 206.

127 - MURRAY, E.S.; GAON, J.A.; O'CONNOR, J.M.; MULAHASANOVIC, M.

Serologic studies of primary epidemic typhus and recrudescent typhus (Brill Zinsser Disease); Differences in complement fixing antibodies ; High requirement and heat lability.

J. Immunology, 1965, 94, 5, 723 - 33

128 - MURRAY, E.S. ; SNYDER, J.C.

Brill's Disease - Etiology
American J. of. Hyg. 1951, 53, 22.

129 - NEEL, J.L.

Maladie de Buerger et typhus exanthématique
La Presse Med. 1955, 63, 135.

130 - NICOLAU, S.S.; SURDAN, C.; SARATEANU, D.; ATHANASIU, P.; SORODOC, G., ANAGNOSTE, B.

Etiologie inframicrobiana in domenial afectinnilor cardio-vasculare II, III, IV et V.
Studii si Cercetari Infralicrobiol, 1961,12, 4, 525 - 56.

131 - NICOLAU, S.S.; SURDAN, C.; SARATEAU, D.; ATHANASIU, O.; SORODOC, G.; ANAGNOSTE, B.

Etiologie Inframicrobiana in afectinni cardiovasculiar Studia experimental, serologic si histopatologic.
Studii si Cercetari Inframicrobiol, 1962, 13, 2, 145,-61.

132 - NICOLAU, S.S.; ATHANASIU, P.; SURDAN, C.; SARATEANU, D.; SORODOC, G., ANAGNOSTE, B.

Etiologie inframicrobiana in afectinni cardio-vasculare. Vi Evidente hitopatologia ale infectiei rickettsiene saa paratickettsiene in thronbangeite se in infarctus de miocard.
Studii si Cercetari Inframicrobiol, 1962, 13, 1, 19 - 26

133 - NICOLAU, S.S.; SURDAN C.

Nouveaux aspects nosologiques dans la pathologie des infections latentes rickettsiennes ou pararickettsiennes;
Arch. Roumaines Path. Exper. et Microbiol. Nov - Déc. 63, 22, 4, 961 - 78.

134 - NICOLAU, S.S.

L'étiologie Rickettsienne ou pararickettsienne dans les affections cardio-vasculaires.
Bull. Soc. Pathol. Exot. Juillet-Août 63, 56, 4, 690, - 714.

135 - NICOLLE, Ch. ; CONSEIL, E.

Typhus exanthématique.
Nouveau traité de médecine. I, II, Paris, MASSON, Editeur, 1922

136 - NOGER, Cl.

Endocardite infectieuse aortique primitive et abactériémique.
Thèse Lyon, 1948 - 49, n° 38.

137 - NONCKE, C.

Uber eine besondere Verlaufsform der Endocarditis lenta
Dtsch. Med. Wschr. 1949, 74, 1425.

138 - NORVIIT, L.

On the electrocardiogram in Typhus Fever
Acta Med. Scand. 1947, 126, 565 - 78

139 - NORVIIT, L.

On auriculo-ventricular conduction disturbances in Typhus Fever
Act. Med. Scand. 126, 579 - 88, 1947.

140 - PINTO, M.R.

Le diagnostic de laboratoire de la fièvre Q et le problème de la variation antigénique de C. Burneti.
Bull. Soc. Path. Exot. Juillet-Août 63, 56, 4, 643 - 55

141 - PLANCHU P., CAMELIN, A.; CARNUNG, H.; REBOUL, E.

Etude anatomo-clinique de 8 cas d'endocardite infectieuse lente, maladie d'Osler à hémocultures négatives, à localisation sigmoïdienne aortique pure.
Jour. Med. de Lyon 5 Mars 1948, (676), 151 - 165.

141 bis - PRICE, W.H.
Studies on the interepidemie survival o/house borne epidenic typhus fever.
J. Bacteriol 1955 , 69, I06.

142 - RANDERATH, E.

Pathologisch-anatomische Erfahrunger bei Fleckfieber-sektionen
Militärartz. 8, 376, 1943.

143 - ROBSON, A.O.; SCHIMMIN, C.D.G.L.

Chronic Q. Fever Clinical Aspects of a Patient with Endocarditis.
Brit. Med. J. 14 Nov. 59 - 980 - 83.

144 - ROSEN, M.R.

L'endocardite infectieuse subaigüe d'apparence primitive, ses rapports avec le typhus exanthématique.
Thèse Paris 1953.

145 - SAUTEREAU

L'endocardite naligne à forne d'insuffisance aortique.
Thèse Lyon, 1924 - 25, n° 88.

146 - SAYEN, J.J.; POND; H.S.; FORRESTER, J.S.; WOOD, F.C.

Scrub typhus in Assam and Burma; a clinical study of 616 cases.
Medicine, 1946, 25, 155.

147 - SCHOEN, R.; FRITZE, E

Erfahrunger über die Endocarditis lenta und ihre Behandlung mit Penicillin.
Dtsch. Med. WWschr. 1949, 74, 1060

148 - SCHRADER, E, A; WESTPHAL, A.

Zür ätiologie der Endangiitis und arteriosclerosis obliterans.
Klin. Wochenschrift, 29, 1, Janv. 51, 19,-20.

149 - SEBBAG, V.

Manifestations cardio-vasculaires de la Q. Fever.
Maroc Med. 42, 139 (Fév.63).

150 - SILBERT, S.
Etiology of thronboangeitis obliterans
J. An. Med. Assoc. 1945, 129, 5

151 - SMITH , W.G.; EVANS, A.D.

Chronic Q. Fever with Mitralvalve Endocarditis
Lancet , 1960, Oct. 15, 846 - 8

152 - SPANG, K.; GABELE, A.

Die Nachkriegsendokarditis und ihre Begutachtung.
Dtsch. Med. Wschr. 1949, 74, 1453 - 6

153 - SPANG, K.; GABELE, A.

Uber die Nachkriegsendokarditis, eine sonderforme der Endokerditis lenta
Arch. Kreisl. Forschg. 16, 52 - 81, 1950.

154 - STURM, A.

Das Fleckfieber und Seine Bedeutung für die Klinische Pathologie des Stammhirns.
Klin. Wchnschr. 21, 899, 1942.

155 - TAPIE, J.; DELANDE, A.; CASSAGNEAU, J.; LE TALLEC, FERMOND.

Myocardo-coronarites rickettsiennes.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1960, 76, 4, 65,-72.

156 - TRIAS DE BES

Différences biochimiques des formes bactériennes et abactériennes des endocardites malignes (1947).
In These Rosen Paris 1953.

157 - TRIAS DE BES, L.

Endocarditis agudas y subagudas.
IIe Congreso national de Cardiologia . Barcelone 1947.

158 - TROISIER, J.; HOROWITZ, A.

Maladie de Buerger et typhus exanthématique.
Bul. Mem. de la Soc; Med. Hôp. Paris 1933, 49, 151.

159 - TRUMMERT, W.

Endocardite maligne lente - dite d'après-guerre - en Europe Centrale.
XXXI° Congrès Français de Médecine. Paris 1957.
Masson Editeur, Paris, p. 158 - 162 .

160 - WEI; WEN-PIN; SUN; SHENG-HAO; AN; CH'ING-HU;CH'ING; LO-HUAI; YU .

The survival of Rickettsia prowaseki in Thyroïd adenoma of a typhus laboratory worker.
Chinese Ned. J. Peking, 1965, 84, 5, 332 - 6

161 - WITCHITZ, Serge

Le coeur dans l'endocardite bactérienne.
Thèse Paris 1963.

162 - WOLBACH, S.B.; TODD, J.L.; PALFREY, F.W.

The etiology and pathology of typhus. Main report of the typhus research commission of the league of Redcross Societies to Poland.
Canbridge, Mass. Hazvard University Pres. 1922.

163 - WOODWARD, T.E.; BLAND, E.F.

Clinical observations in Typhus Fever with special reference to the cardio-vascular system.
J.A.M.A. 126, 287, 1944.

164 - WORMS, R.; PEQUIGNOT, H.; HELD, J.P.

Endocardite subaigüe d'apparence primitive et typhus exanthématique.
Bull. et Mem. de la Soc. Med. Hôp. Paris, 1950, 66, 412.

165 - WORMS, R.

Le problème du typhus sporadique.
Sem. Hôp. Paris, 22 - X - 50 - 26, 78, 4061 - 73

166 - WORMS, R.

Maladie de Brill, typhus épidémique de rechute
Revue Med. Fr. 1956, 37, 127

167 - WORMS, R.

Les complications cardio-vasculaires des rickettsioses.
Re. Prat. VI, 12, 1309 - 20.

168 - YEOMANS, A.; SNYDER, J.C.; MURRAY, E.S.; ECKE; R.S., ZARA PUETIS, C.D.

Ann. Int. Med. 23, 711, 1945.

169 - BRILL, N.

A study o/seventeen cases o/a Disease clinicallyressembling typhoïd fever but without the Widal reaction.
N.Y. Med. Jour. 1898, 9 et 16 Janvier.

170 - BRILL, N.

An acute infections disease o/unknown origine ; a clinical study based on 221 cases
Amer. J. Med. Sc. 1910 - 139, 484.

171 - BRILL, N.

Typhus - Nelson Loose-Leaf Medicine 1920 - I.I

172 - ZINSSER, H.; CASTANEDA, M.R.

On the isolation from a case o/Brill's disease, O/a Typhus strain,resembling the European Type New England J. Med. 209, 815.

173 - ZINSSER, H.

Sur la maladie de BRILL et leréservoir interépidermique du typhus classique .
Arch. Inst. Pasteur de Tunis 1934, 23, 149.

--- oOo ---

EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V° -
ODÉ 58-90